Fliegenmaden: Parasiten und Wundheiler

Martin GRASSBERGER

Denisia **6**, zugleich Kataloge
des OÖ. Landesmuseums,
Neue Folge Nr. **184** (2002), 507-534

Abstract:

Maggots: parasites and woundhealers

Myiasis is defined as the infestation of live human and vertebrate animals with dipterous larvae, which, at least for a certain period, feed on the host's dead or living tissue, body-fluids, or ingested food. The various forms of myiasis and the biology of the species involved in such parasitism are presented with special focus on the family of the facultative parasitic blow-flies. Obligatory myiasis-causing larvae infest living hosts and tend to be more invasive than the facultative parasites, which favour dead hosts or the necrotic tissue of living hosts. The fly larvae that are least invasive on live hosts have been used therapeutically to remove dead tissue from wounds and promote healing. This medicinal use of fly larvae is increasing around the world, due to its efficacy, safety, and simplicity. The historic background of the utilization of blowfly-larvae in wound therapy until its decline with the advent of antibiotic drugs and its recent revival is reviewed. In addition, the current status of our understanding of the mechanisms involved and the clinical use of sterile fly larvae is discussed, and opportunities for potential research and applications are suggested.

Key words: ***Lucilia sericata*, diptera-larvae, myiasis, maggot-therapy, wound healing.**

1 Diptera

Bereits der griechische Philosoph ARISTOTELES (384-322 v. Chr.) gab den Fliegen den Namen Diptera. „Di-pteron" bedeutet Zweiflügler und trägt der Tatsache Rechnung, dass Fliegen im Gegensatz zu den übrigen Insekten nur ein Paar funktionelle Flügel besitzen. Carl von LINNÉ (1707-1778) übernahm diesen Namen für die Ordnung „Echte Fliegen" als er Mitte des 18. Jahrhunderts das Grundlagenwerk „Systema naturae" veröffentlichte. Die Flügel der Dipteren entsprechen dem vorderen Flügelpaar der vierflügeligen Insekten. Das hintere Flügelpaar ist zu sog. Halteren, einem keulenförmigen Balanceorgan reduziert[1].

Diptera sind Holometabola, also mit einer kompletten Metamorphose (Ei, Larve, Puppe, Imago), wobei sich die Larven grundsätzlich in einem anderen Milieu entwickeln als die Imagines (Abb. 1). OLDROYD & SMITH (1973) bemerkten treffend: „It is as if the fly lived two completely different lives, with different structure, physiology, senses and different powers of movement."

Vom medizinischen Standpunkt aus betrachtet sind Fliegen die bedeutsamsten Insekten, obwohl die meisten der ca. 120.000 beschriebenen Arten für den Menschen gänzlich harmlos sind. Dipteren sind jedoch die einzigen Insekten, die eine ganze Reihe von Erregern schwerer Krankheiten wie z.B. Malaria, Filariose, Onchozerkose, Leishmaniosen und afrikanische Trypanosomose übertragen können. Diese in Mitteleuropa nicht vorkommenden Krankheiten werden durch Parasiten hervorgerufen, welche sich im menschlichen Blutkreislauf oder in der Haut aufhalten und durch stechende oder beißende Fliegen

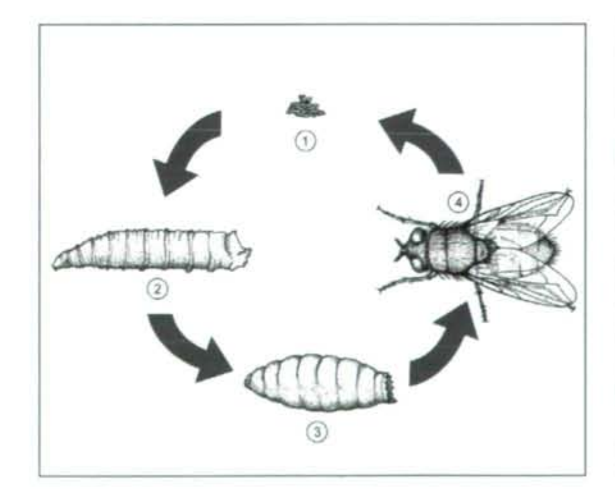


Abb. 1: Entwicklungszyklus: (**1**) Eier, (**2**) Larve, (**3**) Puppe, (**4**) adulte Fliege (Imago).



Abb. 2: Wadenstecher *Stomoxys calcitrans* (LINNAEUS). Die Haut wird mit der lang ausgezogenen Unterlippe (Labium) angesägt.

[1] Bei einigen Fliegen (z.B. Lausfliegen) ist sogar das vordere Flügelpaar während der Evolution verlorengegangen. Somit sind eigentlich nur die Halteren das typische Erkennungsmerkmal.

übertragen werden. Etwa 11.000 Arten gehören zu Familien, in denen die adulte weibliche Fliege (in manchen Fällen auch die Männchen) strukturell und physiologisch an eine blutsaugende Ernährungsweise angepasst ist (Abb. 2). Einige Dipterenarten haben medizinische Bedeutung erlangt, da sie auf Exkrementen und Nahrungsmitteln des Menschen leben und auf diese Weise als Überträger von pathogenen Keimen fungieren können (z.B. die Stubenfliege *Musca domestica*).

Neben der Möglichkeit, Keime zu übertragen, ist in Mitteleuropa das parasitisch lebende Larvenstadium einiger Fliegenarten von medizinischer Relevanz. Allerdings sind auch in diesem Fall unsere Breiten im Vergleich zu tropischen Gefilden eine Insel der Seligen.

1.1 Klassifikation der Dipteren

Häufig findet man selbst in großen Katalogen keine Übereinstimmung, ob die Dipteren in drei Unterordnungen – Nematocera, Brachycera und Cyclorrhapha – oder nur in die ersten zwei zu unterteilen sind. Auch die Angaben über Größe und Position einiger Familien sind keineswegs immer übereinstimmend. Diese Differenzen entstanden hauptsächlich aus der enormen Größe und Komplexität der Ordnung der Diptera. Für dieses Kapitel wurde ein System benutzt, welches „McAlpine-Klassifikation" genannt wird. Das von McAlpine herausgegebene „Manual of Nearctic Diptera" baut auf der von Hennig (1973) vorgeschlagenen phylogenetischen Systematik der Diptera auf und wird von vielen Autoren als zukünftiges System befürwortet. Abbildung 3 zeigt die systematische Stellung der im folgenden relevanten Familien.

Aufgrund ihres Habitus können die meisten Arten einer der beiden großen Gruppen der Diptera zugeordnet werden: Die Mücken (Nematocera) haben im allgemeinen lange Beine, schmale Flügel und vielgliedrige Antennen, während die meisten Fliegen (Brachycera) kurze Beine, breite Flügel und kurze Antennen besitzen.

1.2 Evolution der parasitischen Lebensweise

Das ursprünglichste Brutmedium der Schmeißfliegen (Calliphoridae) und Fleischfliegen (Sarcophagidae) bestand höchstwahrscheinlich aus Exkrementen (Koprophagie) und verwesenden bzw. verrottenden Verbindungen (Saprophagie). Von diesen Ursprüngen ausgehend, ent-

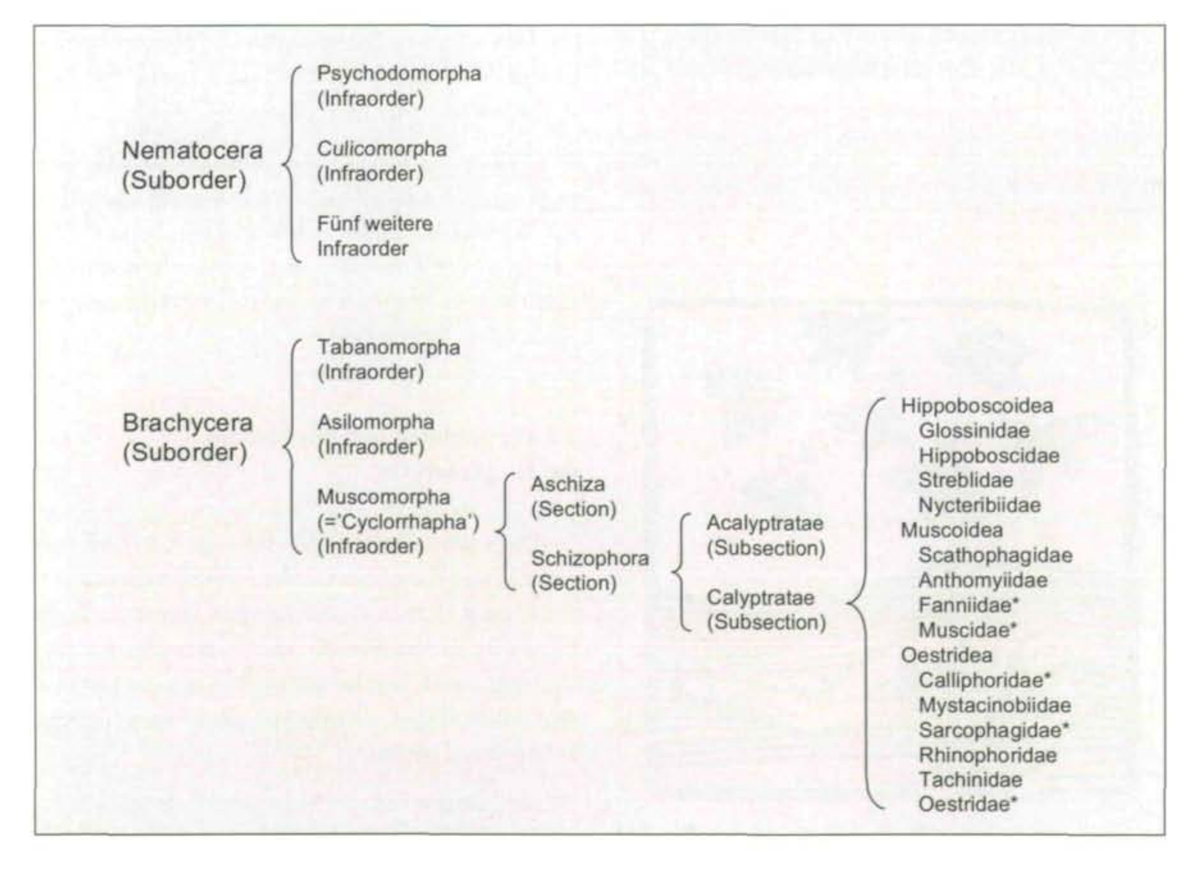


Abb. 3: Klassifikation der Diptera. (*) kennzeichnet die in Mitteleuropa relevanten Familien Myiasis verursachender Fliegenarten (Modifiziert nach Crosskey 1995).

Ausschließlich saprophage Lebensweise



Primär saprophage Lebensweise; können Myiasis nicht initiieren, jedoch sekundär in bestehenden Infestationen parasitieren.



Primär ektoparasitische Lebensweise; können Myiasis initiieren und leben manchmal saprophag.



Primär obligate Parasiten; ernähren sich ausschließlich von Gewebe lebender Tiere.

Abb. 4: Evolution der ektoparasitischen Lebensweise bei der Familie Calliphoridae.



Abb. 5: Fliegen schwirren über einem mit Larven infestierten Tierkadaver. „Hortus Sanitatis", Antwerpen, 1521.

wickelten sich, entsprechend dem Brutmedium dieser zwei Familien, verschiedene Anpassungen. Innerhalb der Familien der Calliphoriden und der Sarcophagiden gibt es Arten, welche auf Brutmedien wie Fäkalien oder auf das Parasitieren an Insekten, Regenwürmern, (Nackt-) Schnecken und Amphibien spezialisiert sind.

Von besonderem Interesse für die Parasitologie sind allerdings jene Arten, die sich entlang eines hypothetischen evolutionären Pfades von saprophagen über fakultativ parasitische Arten, die sich von nekrotischem Gewebe in Wunden ernährten, zu obligaten Parasiten entwickelten, die in gesundem Gewebe von Vögeln und Säugetieren (inklusive der des Menschen) heranwachsen (Abb. 4). Die Mechanismen der Wirtsfindung von adulten Weibchen der parasitischen Arten entsprechen weitgehend denen der Aas bevorzugenden Spezies. Beide folgen den Gerüchen, die bei infizierten Wunden, sowie bei Verwesung und Zersetzung organischen Materials entstehen. Ein Indiz für diese Hypothese ist die Tatsache, dass z.B. innerhalb einiger Genera der Calliphoridae unterschiedliche Ausprägungungsgrade der parasitischen Lebensweise anzutreffen sind. So vereint z.B. das Genus *Chrysomya* den obligaten Ektoparasiten *C. bezziana* und die sekundär fakultativen Ektoparasiten *C. rufifacies*, *C. megacephala* und die auch in Mitteleuropa auftretende Art *C. albiceps*. Das Genus *Cochliomyia* beinhaltet die obligate ektoparasitische Art C. *hominivorax* und die sekundär fakultativ ektoparasitische Art *C. macellaria*.

Die ursprüngliche, auf Aas beschränkte Ernährungsweise von Schmeißfliegen und deren Larven wurde schon vor mehreren Jahrhunderten beschrieben. Eine der frühesten bildlichen Darstellungen aus unserem Kulturkreis findet sich in einem der ersten europäischen medizinischen Texte, „Hortus sanitatis" (Abb. 5).

1.3 Morphologie und Physiologie der Fliegenlarven

Das primäre Agens der Myiasis verursachenden Fliegenarten sind deren Larvenstadien. In den meisten Fällen von Myiasis ist man mit den Larven konfrontiert, da die Ei-Periode entweder relativ kurz dauert oder gänzlich fehlt (z.B. Sarcophagidae und *Oestrus* sp.), die Eier dem Wirt keinen Schaden zufügen und deshalb normalerweise nicht entdeckt werden.

Die Larvenstadien der medizinisch relevanten Myiasiserreger weisen meistens die typische walzenförmige Madenform der Calliphoriden mit einem stumpfen und einem spitz zulaufenden Ende auf (Abb. 6). Der Körper be-



Abb. 6: Typische Form einer Calliphoriden-Larve (3. Larvalstadium).



Abb. 7: Vorderer Madenpol mit hervortretenden Mundhaken.

steht aus 12 Segmenten, wobei keine Differenzierung zwischen Caput, Thorax und Abdomen vorliegt. Bei manchen Arten (z.B. *Chrysomya albiceps*, *Fannia* sp. und *Megaselia* sp.) sind Strukturen ausgebildet, die bei der Fortbewegung eingesetzt werden, aber keinen funktionellen Beinpaaren entsprechen. Aus der ventral gelegenen Mundöffnung ragt ein Paar Mundhaken (Abb. 7), welche Teil des durch Muskeln beweglich aufgehängten Zephalopharyngealskelettes sind.

Zur Atmung dient den Insekten das Tracheensystem, welches bei den Fliegenlarven durch Stigmen (Atemöffnungen) mit der Außenwelt verbunden ist. Es existiert ein Paar fächer- bis fingerförmige Vorderstigmen (Abb. 8) und ein Paar Hinterstigmen (Abb. 9). Letztere werden vom Laien oft als Augen fehlinterpretiert. Die Hinterstigmen können je nach Art flach oder vorspringend angeordnet sein, oder wie im Fall der Sarcophagidae in einer Stigmenhöhle liegen.

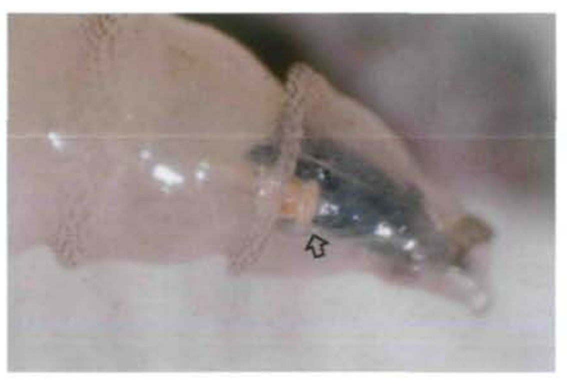


Abb. 8: Fingerförmige Vorderstigmen (Pfeil) einer Calliphoriden-Larve.



Abb. 9: Letztes Larvensegment mit dunkel sklerotisierten Hinterstigmen.

Die Larven der Myiasis verursachenden Familien durchlaufen drei Stadien, die sich größenmäßig wie auch durch andere morphologische Merkmale voneinander unterscheiden, wobei die ersten zwei Stadien kaum Merkmale für eine taxonomische Erfassung aufweisen. In vielen Fällen ist eine genaue Einordnung überhaupt erst anhand von Merkmalen der erwachsenen Tiere möglich. Die frisch geschlüpften Larven sind im ersten Stadium (Abb. 10) etwa 1,5 mm lang und zeichnen sich durch das Fehlen der Vorderstigmen, den Bau der Hinterstigmen und durch die Struktur des Zephalopharyngealskelettes aus: Die beiden Hinterstigmen bestehen aus je einer U-förmigen Öffnung,



Abb. 10: Larven kurz vor bzw. während dem Schlupf aus den Eiern.



Abb. 11: Hinteransicht einer Larve im 3. Stadium. Die Abstände und Form der Papillen (Pfeile) ermöglichen dem Spezialisten eine taxonomische Zuordnung.



Abb. 12: Unterschiedliche Ausprägung der Dornenkränze: (**a**) *Phormia regina*, (**b**) *Calliphora vomitoria*, (**c**) *C. vicina*. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme, Balken = 100 µm.

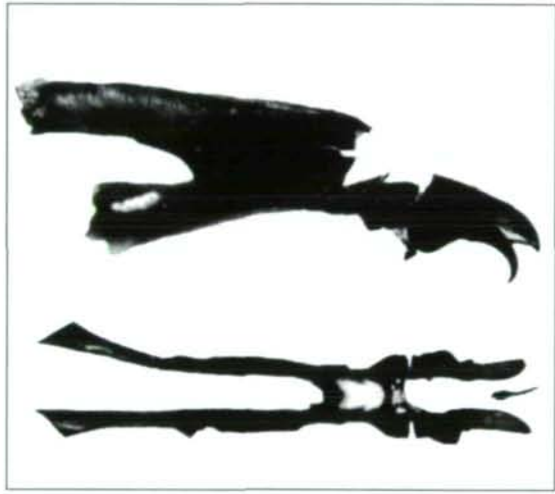
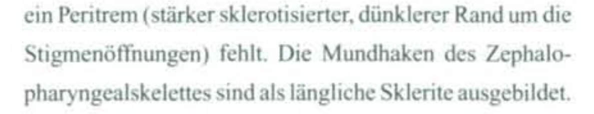


Abb. 13: Das Zephalopharyngealskelett ist je nach Art unterschiedlich konfiguriert und pigmentiert (*Calliphora vicina*).



ein Peritrem (stärker sklerotisierter, dünklerer Rand um die Stigmenöffnungen) fehlt. Die Mundhaken des Zephalopharyngealskelettes sind als längliche Sklerite ausgebildet.

Im zweiten Stadium zeigen sich an den Hinterstigmen je 2 Stigmenschlitze, die von einem Peritrem umgeben sind. Die nun vorhandenen Vorderstigmen unterscheiden sich in Form und Pigmentierung kaum von denen des 3. Stadiums. Die Sklerite des Zephalopharyngealskelettes unterscheiden sich jedoch je nach Art in ihrer Konfiguration.

Das 3. Larvenstadium ist charakterisiert durch drei, ebenfalls von einem Peritrem umgebene, längliche oder gewundene Stigmenschlitze. Es weist Merkmale auf, die eine Differenzierung bezüglich der Gattung und in vielen Fällen bezüglich der Art zulassen. Zusätzlich werden noch die Lage der Papillen des 12. Segments (Abb. 11), die Anordnung der Spikulae entlang der Dornenkränze (Kutikuladornen) (Abb. 12) und die Struktur des Zephalopharyngealskelettes zur Diagnose herangezogen.

Das sog. Gnathocephalon am Vorderende der Larven ist frei beweglich und kann teleskopartig ein- und ausge-

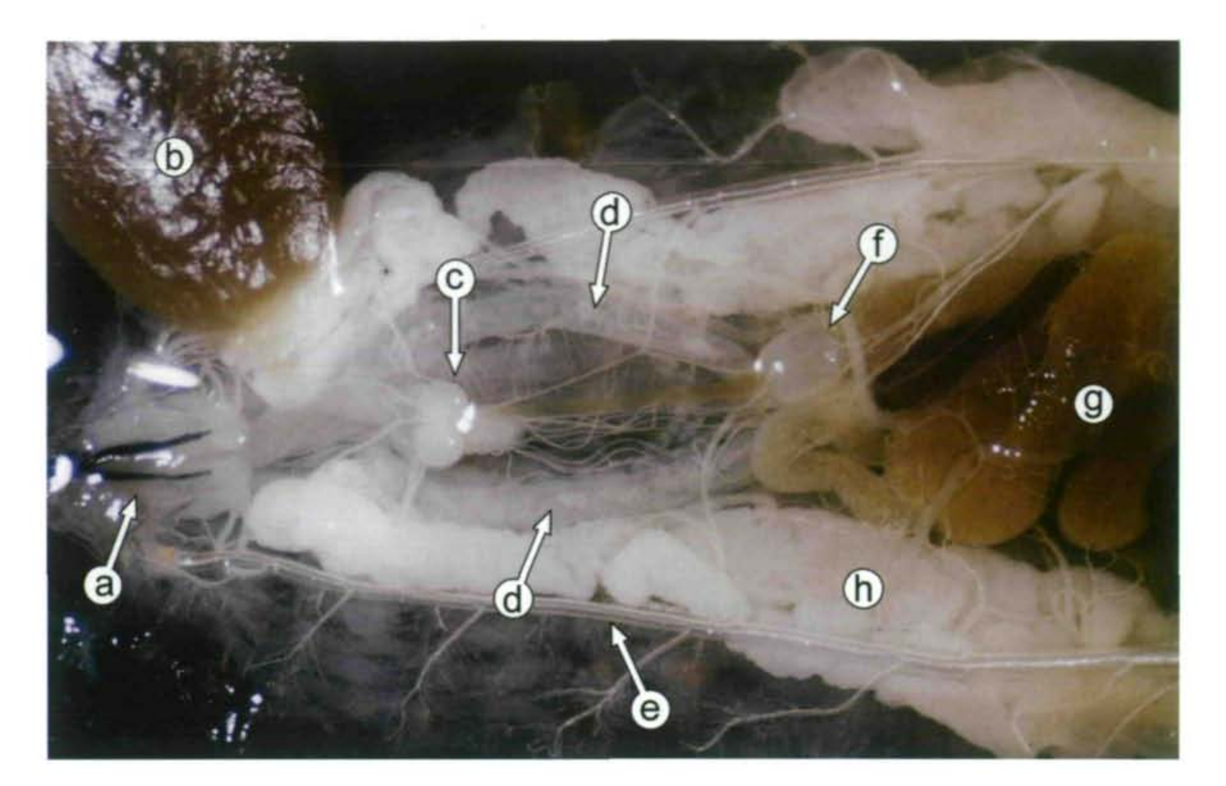


Abb. 14: Larve von dorsal eröffnet: (**a**) Zephalophyryngealskelett mit Mundhaken, (**b**) Kropf (herausgeklappt), (**c**) Ganglien, (**d**) Labialdrüsen, (**e**) Tracheensystem, (**f**) Cardia, (**g**) Darm, (**h**) Fettkörper.

fahren werden, ähnlich dem Ovipositor der weiblichen Fliegen. Die Mundöffnung liegt ventral zwischen den beiden Zephal-Lobi im Zentrum von strahlenförmig angeordneten Rillen, welche wahrscheinlich als Kanäle für die verflüssigte Nahrung dienen.

Das Zephalopharyngealskelett (Syn. Zephalopharyngealsklerit; Abb. 13, 14a), unterliegt, je nach Art, geringfügigen Modifikationen. Wie bereits dargelegt, ermöglicht es zusammen mit den Vorder- und Hinterstigmen, der Anordnung und Form von Analpapillen und Kutikuladornen in den meisten Fällen eine verlässliche taxonomische Zuordnung der Larven.

Die flächenhaften Ausläufer des Zephalopharyngealskelettes dienen als Leitstrukturen für Pharynx und Speicheldrüsenausführungsgang sowie als Ansatzstelle für kräftige Muskelgruppen. Mit Hilfe dieses Mundwerkzeugs bewegt sich die Larve einerseits am Substrat vorwärts, andererseits ermöglicht es der Larve auch, das Substrat mechanisch abzukratzen. Photorezeptoren (Stemmata) in der Nähe der vorderen Kurvatur des Pharyngealskleriten sind für die negative Phototaxis der Larven verantwortlich.

Zwei Labialdrüsen (Abb. 14d) produzieren unablässig Verdauungsenzyme unterschiedlicher Zusammensetzung, die an die unmittelbare Umwelt abgegeben werden und das Substrat verflüssigen. Mit Hilfe einer muskulösen Pharynxpumpe wird die verflüssigte Nahrung sodann eingesaugt und durch ein anschließendes Filtersystem konzentriert. Im Inneren der Larven liegt der lange Verdauungstrakt in Schlingen zwischen den Tracheen. Bei *Lucilia sericata* misst er nach eigenen Untersuchungen etwa das Fünffache der gesamten Madenlänge. Der larvale Verdauungstrakt ist erheblich länger als der von adulten Fliegen, was auf die primäre Funktion der Larven, nämlich die optimale Nahrungsverwertung zur Energiegewinnung für schnelles Wachstum, zurückzuführen ist.

Der Alimentationstrakt (Abb. 14g) teilt sich in drei unterscheidbare Hauptabschnitte: den Vorderdarm, den Mitteldarm und den Enddarm. Der Kropf (Abb. 14b), eine sackartige Ausstülpung hinter dem Pharynx, dient als Zwischenspeicher für im Übermaß aufgenommene verflüssigte Nahrung. Er kann sich über die ganze Vorderhälfte der Larven erstrecken, wie im Fall der Calliphoridae und Sarcophagidae.

Der anschließende Proventriculus (Abb. 14f) produziert die peritrophische Membran. Sie enthält Chitinmikrofibrillen, die in eine Grundsubstanz aus Proteinen, Glykoproteinen und Proteoglykanen eingebettet sind und kleidet den Darm der Larven aus. Die Sekretion der peritrophischen Membran beginnt bei den Larven bald nach dem Schlüpfen aus dem Ei. Der von der peritrophischen



Abb. 15: Myiasis auf vorgeschädigter Kopfhaut (Historische Darstellung).

Membran umgebene Raum wird als endoperitropher Raum, der Spalt zwischen Darmepithel und peritropher Hülle wird als ektoperitropher Raum bezeichnet. Larven im dritten Stadium der Art *Calliphora vicina* produzieren bei 30°C 3,6-5,5 mm Membran pro Stunde (DETTNER & PETERS 1999).

Die Funktion der peritrophischen Membran dürfte vielfältig sein. Sie stellt eine Barriere gegenüber Parasiten und Mikroorganismen dar, Enzyme können an ihr adsorbiert werden und somit als immobilisierte Enzyme länger wirksam bleiben (DETTNER & PETERS 1999).

Der Mitteldarm ist morphologisch der am meisten differenzierte und physiologisch der aktivste Anteil des Darmes. Er ist in drei pH-Zonen unterteilt, wobei der pH-Wert der mittleren Zone bei *Calliphora vicina* 2,8-3,2 und bei *Phormia regina* 3,2-4,8 liegt. Der pH-Wert der einzelnen Abschnitte ist bemerkenswert konstant, unabhängig vom pH-Wert der aufgenommenen Nahrung bzw. der vorangehenden Darmabschnitte (Pufferung) (GREENBERG 1968).

Die Sekretion von Proteasen und wahrscheinlich auch Lipasen findet im Vorder- und Mitteldarm statt. Absorbiert wird entlang des gesamten Mitteldarmes. Carbohydrasen sind entweder schwach oder fehlen. Deshalb führt der Zusatz von Kohlenhydraten im larvalen Nährmedium nicht zu einem verbesserten Wachstum (GREENBERG 1973).

Neben Trypsin und Cathepsin wurde eine pepsin-ähnliche Protease mit einem in vitro pH-Optimum von 3,0 bei *Musca*, *Stomoxys* und Schmeißfliegen nachgewiesen (GREENBERG & PARETSKY 1955; LAMBREMONT et al. 1959; FRASER et al. 1961). FRASER et al. (1961) konnten den sauren Mitteldarm als die Quelle dieses Enzyms identifizieren. Kollagenase wird nur von manchen Fliegenlarven produziert (GREENBERG 1973).

VISTNES et al. (1981) fanden keinen Hinweis auf Kollagenase, Elastase und Chymotrypsin bei Larven der blauen Schmeißfliege *Calliphora vicina*. Das von ihnen untersuchte „Madensekret" enthielt Enzyme mit den Charakteristika von Trypsin, Leucin-Aminopeptidase und Carboxypeptidase A und B.

Der Hinterdarm beginnt direkt nach der Einmündung der Malpighischen Gefäße. Hier werden hauptsächlich Wasser und Ionen reabsorbiert. Der Anus öffnet sich nach ventral im letzten Segment.

Die Geschwindigkeit der Nahrungspassage ist temperaturabhängig. Die durchschnittliche Flussrate beträgt 1-2 mm/min bei einer Umgebungstemperatur von 23°C. Bei Larven der Spezies *C. vicina* reduziert sich die Transitzeit von Karbonpartikel von der Mundöfnung bis zum Anus von 65 min bei 23 °C auf 20 min bei 31 °C (GREENBERG 1973).

2 Myiasis

Von zentraler Bedeutung für Human- und Veterinärmedizin sind die Gewohnheiten der parasitischen Arten, die sich auf oder in dem lebenden Wirt entwickeln können. Dieser Zustand wird Myiasis, Fliegenmadenkrankheit oder umgangssprachlich Madenfraß genannt (Abb. 15).

ZUMPT (1965) definierte Myiasis als die „Infestation lebender Menschen und Wirbeltiere durch Dipteren-Larven, welche sich, zumindest für einem bestimmten Zeitraum, von abgestorbenem oder lebendem Gewebe, von Körperflüssigkeiten oder von aufgenommener Nahrung des Wirts ernähren".

Die verschiedenen Formen von Myiasis können auf zwei verschiedene Arten klassifiziert werden: erstens nach klinischen Gesichtspunkten, je nach infestiertem Körperteil des Wirtes, und zweitens nach parasitologischen Kriterien aufgrund der Wirt-Parasiten-Beziehung. Die erste Einteilung erleichtert eine schnellere Identifikation der in Frage kommenden Spezies in der klinischen Praxis, die zweite vermittelt ein besseres Verständnis der Biologie der Fliegen und somit auch der Behandlung oder Prävention von Myiasen.

In einer parasitologischen Klassifikation können Myiasis verursachende Fliegen, je nach ihrer Beziehung zum Wirt, in zwei Kategorien eingeteilt werden: Obligate Parasiten, die sich ausschließlich auf lebenden Wirten entwickeln können und fakultative Parasiten, deren Larven entweder auf Aas, Fäkalien und Kompost oder auf lebenden Wirten heranwachsen können. Die fakultativen Arten

können weiter in primäre, sekundäre oder tertiäre Myiasiserreger unterteilt werden, je nachdem, ob sie die Fähigkeit besitzen, Myiasis zu initiieren (primär), also selbst intakte Gewebeverbände schädigen können oder ob sie nur als Myiasiserreger auftreten, wenn bereits andere Arten Myiasis initiiert haben (sekundär und tertiär) (ZUMPT 1965).

2.1 Klinische Formen der Myiasis

Der Larvenbefall kann verschiedene Organe des Menschen bzw. Wirtes (Veterinärmedizin) betreffen. Je nach befallenem Organ unterscheidet man zwischen Ophthalmomyiasis (Augen), aurealer (Ohren), nasopharyngealer (Nase und Rachen), kutaner (Haut), intestinaler bzw. rektaler (Verdauungstrakt), urethraler (Harnwege) und vaginaler Myiasis. Bei Wundbefall wird von traumatischer Myiasis oder Wundmyiasis gesprochen. Die Form der sanguinivoren Myiasis, bei der Fliegenlarven als temporäre Ektoparasiten beim Menschen Blut saugen kommt in Europa nicht vor.

Ophthalmomyiasis

Der Befall des Auges durch Fliegenlarven, die Ophthalmomyiasis, wird in eine innere (Ophthalmomyiasis interna) und eine äußere Form (O. externa) eingeteilt. Wenn die Vorderkammer des Auges betroffen ist, spricht man von Ophthalmomyiasis interna anterior und entsprechend beim Hinterabschnittsbefall von Ophthalmomyiasis interna posterior (WÖLFELSCHNEIDER & WIEDEMANN 1996). Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Die Bindehaut, der subkonjunktivale Raum, Sklera oder Tränendrüsen und -wege werden wesentlich häufiger befallen als das Augeninnere (LOEWEN 1976). Die Ophthalmomyiasis externa wird überwiegend von Larven der Familie Oestridae verursacht (GRAMMER et al. 1995), in Fällen von Ophthalmomyiasis interna fanden sich *Hypoderma*-Spezies (HUISMANS1981).

Nasopharyngeale und aureale Myiasis

Bei diesen Formen der Myiasis werden die Nasenhöhle und der Rachenraum in manchen Fällen auch die Nebenhöhlen von Fliegenlarven befallen. Durch die anatomische Lage ist eine Vergesellschaftung mit klinischen Symptomen der Ophthalmomyiasis möglich. Ist der äußere Gehörgang betroffen spricht man von aurealer Myiasis.

Kutane Myiasis

Die kutane Myiasis, auch als dermale bzw. subdermale Myiasis bezeichnet, liegt vor, wenn obligat parasitische



Abb. 16: Wundmyiasis bei diabetischem Patient mit gangränöser Zehe (Original: Dermatologische Abteilung, Krankenhaus St. Pölten).

Arten in die vorher intakte Haut eindringen, umherwandern (migrieren) oder furunkuloide Läsionen erzeugen (*Cordylobia*, *Dermatobia*, *Gasterophilus* und *Hypoderma*). Zu der im Boden erfolgenden Verpuppung verlassen die Larven den Wirt. Der Übergang zur Wundmyiasis kann bei Auftreten einer Sekundärinfektion und der daraus folgenden Vergrößerung der Läsion fließend sein.

Intestinalmyiasis

Akzidentielle Infestationen mit Fliegenlarven können auftreten, wenn Eier oder Larven versehentlich zusammen mit der Nahrung verschluckt werden. Nach ZUMPT (1965) sollten diese Fälle aber eher als „Pseudomyiasis" bezeichnet werden, da die aufgenommenen Larven in der Regel ohne weitere Entwicklung den Darmtrakt passieren. Eine echte Parasiten-Wirtsbeziehung sensu stricto, bei der ein Parasit zu seinem Wirt in einer engen Beziehung steht und auf dessen Kosten lebt ist in solchen Fällen meist nicht gegeben. Grundsätzlich können alle an Nahrungsmitteln des Menschen vorkommenden Fliegenlarven oral aufgenommen und aufgrund ihrer unverdaulichen Chitinhüllen im Stuhl nachgewiesen werden, wobei in den meisten Fällen keine Schädigung des „Wirtes" zu erwarten ist.

Urogenitalmyiasis

Urogenitalmyiasis gehört zu den am seltensten vorkommenden Myiasen. Dabei werden die Eier oder Larven des Erststadiums am Genitale abgelegt, von wo aus der Befall der Urethra oder der Vagina erfolgt. In Mitteleuropa wurde z.B. *Sarcophaga argyrostoma* als Erreger von Vaginalmyiasis (ASPÖCK & LEODOLTER 1970) und *Muscina stabulans* sowie *Fannia canicularis* als Erreger von

Tab. 1: Klassifikation der Myiasis. Die in Frage kommenden Familien und Genera (kursiv) sind alphabetisch angeführt und deren Status als obligater (o) oder fakultativer (f) Myiasiserreger entsprechend vermerkt (verändert nach HALL & SMITH 1995).

Gruppe und Untergruppe	Art der Infestation	Genera/Familien
Kutane Myiasis (Hautmyiasis)		
Blutsaugende oder sanguinivore Myiasis	Larven heften sich an die Haut und saugen Blut.	*Auchmeromyia* (Calliphoridae) (o), Tabanidae (f), Therevidae
Furunkulöse Myiasis	Larven penetrieren in die Haut und verursachen furunkulöse Schwellungen.	*Cordylobia* (Calliphoridae) (o), *Dermatobia* (Oestridae) (o), *Wohlfahrtia* (Sarcophagidae) (o)
Migrierende Myiasis	Larven wandern in der Epidermis, vollenden ihre Entwicklung im Menschen jedoch nicht.	Oestridae (Hypodermatinae und Gasterophilinae) (o)
Wund- oder traumatische Myiasis	Larven entwickeln sich in Wunden.	Calliphoridae (o/f), Fanniidae (f), Muscidae (f), Phoridae (f), Sarcophagidae (o/f)
Körperhöhlen-Myiasis (Kavitarmyiasis)		
Nasopharyngeale, aurikuläre, Lungen- und Ophthalmomyiasis	Eier oder Larven werden an Ohr, Augen und Nase abgelegt.	Calliphoridae (o/f), Muscidae (f), Oestridae (alle vier Unterfamilien) (o), Phoridae (f), Sarcophagidae (o/f)
Akzidenzielle Myiasis		
Intestinalmyiasis (Pseudomyiasis)	Larven werden versehentlich verschluckt oder wandern in das Rektum ein.	Anisopodidae, Calliphoridae, Drosophilidae, Ephydridae, Fanniidae, Micropezidae, Muscidae, Phoridae, Piophilidae, Psychodidae, Sarcophagidae, Sepsidae, Stratiomyidae, Syrphidae, Therevidae, Tipulidae (alle fakultativ)
Urogenitale Myiasis	Fliegen werden von infiziertem Gewebe oder verunreinigter Kleidung angelockt.	Anisopodidae, Calliphoridae, Fanniidae, Muscidae, Sarcophagidae, Scenopinidae (alle fakultativ)

urethraler Myiasis beschrieben (ASPÖCK 1972a, ASPÖCK et al. 1972).

Wundmyiasis

Die Wundmyiasis (auch traumatische Myiasis genannt) stellt in der Regel eine Sonderform der kutanen Myiasis dar. Bei dieser in Mitteleuropa regelmäßig auftretenden Form werden Fliegenweibchen, vor allem aus den Familien Calliphoridae und Sarcophagidae, durch den Geruch bakterieller Prozesse infizierter Wunden angelockt, um anschließend Eier oder wie im Falle der Sarcophagidae Larven abzusetzen. Die heranwachsenden Larven ernähren sich zunächst von abgestorbenem Gewebe und Wundexsudat, können aber in der Folge gesundes Gewebe schädigen (Abb. 16).

Eine nach dem klinischen Erscheinungsbild orientierte Einteilung der Myiasis, die auch die Parasit-Wirt-Beziehung berücksichtigt, sowie die in Frage kommenden Familien und Genera zeigt Tabelle 1.

2.2 Familien Myiasis verursachender Dipteren

Als Erreger von Myiasis des Menschen konnten bisher etwa 80 Dipteren-Arten festgestellt werden (ASPÖCK 1970). In Mitteleuropa werden als häufigste Myiasisfor-

men beim Menschen die Ophthalmomyiasis, die Wundmyiasis, die Intestinalmyiasis und die Urogenitalmyiasis, beobachtet. Als Erreger dieser Parasitosen können mehrere Dipteren-Arten aus verschiedenen heimischen Familien der Calliphoridae (Schmeißfliegen), Sarcophagidae (Fleischfliegen), Muscidae (Echte Fliegen), Fanniidae und Oestridae (Dassel- oder Biesfliegen) in Frage kommen.

2.2.1 Calliphoridae (Schmeißfliegen)

Die Familie der Calliphoridae beinhaltet einige Arten der obligaten Myiasiserreger, welche am Menschen die gesamte Larvenentwicklung durchlaufen können, wie z.B. *Cordylobia anthropophaga* (Tumbu Fliege), *Cochliomyia hominivorax*, *Chrysomya bezziana* und *Auchmeromyia luteola*. Abgesehen von diesen ausschließlich außerhalb Europas vorkommenden Arten finden sich in dieser Familie auch die wichtigsten fakultativ parasitischen Erreger der Wundmyiasis in Mitteleuropa. Importierte Fälle von Myiasis, verursacht durch exotische Spezies werden aber, nicht zuletzt durch den starken internationalen Flugreiseverkehr auch in unseren Breiten immer wieder beobachtet und müssen daher in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden. Aufgrund ihrer Vorliebe für abgestorbenes Gewebe wurden die Larven einiger Vertreter der Calliphoridae in Kriegszeiten als Hilfsmittel zur Wundreinigung genutzt. Eine therapeutische Option, der in den letzten Jahren wieder vermehrt Aufmerksamkeit zuteil wurde (siehe unten).

Lucilia

Innerhalb des Genus *Lucilia* existiert auf inter- und intraspezifischer Ebene eine erhebliche Variationsbreite bezüglich des Verhaltens als Myiasis-Errerger (STEVENS & WALL 1997). Laut WALL et al. (1992) ist *L. sericata* der wichtigste Erreger der Schafsmyiasis in Nordeuropa. Die Spezies wurde im 15. Jahrhundert in England erstmals als Ektoparasit beschrieben. Sie verursacht gegenwärtig in über 80 % der Schafzuchtbetriebe Myiasis, wobei von den jährlich 750.000 infestierten Schafen etwa 2 % verenden (FRENCH et al. 1992, 1995). Mortalitätsraten bis zu 20-30 % bei mit *L. sericata* infestierten Tieren in verschiedenen Gebieten Europas wurden von LIEBISCH et al. (1983) und MASHKEI (1990) beschrieben.

In Großbritannien, Neuseeland, Australien und Südafrika ist *Lucilia* als Erreger der Schafsmyiasis (engl. „sheep-blowflystrike") von erheblicher ökonomischer Bedeutung für die Woll-Industrie, wobei in den zwei letztgenannten Kontinenten *L. cuprina* als wärmeliebendere



Abb. 17: Weibchen von *Lucilia sericata* mit ausgefahrener, stark beweglicher Legeröhre.

Spezies gegenüber *L. sericata* dominiert. In Neuseeland hingegen, wo *L. sericata* vor über 100 Jahren eingeschleppt wurde, entwickelte sie sich rasch als primärer Myiasiserreger bei Schafen (MILLER 1939). In Nord Amerika ist ebenfalls *L. sericata* die bedeutsamste Spezies des Genus *Lucilia* bei Schafsmyiasis (WILLIAMS et al. 1985).

Die Fliegenweibchen werden insbesondere durch Schafe angelockt, deren Wolle durch Schweiß, Urin, Kot und Blut so stark verschmutzt ist, dass schon bakterielle Zersetzungserscheinungen zu beobachten sind (HALL 1995). Die dabei frei werdenden Geruchsstoffe stimulieren die Weibchen zur Eiablage (Abb. 17). Die von den Larven abgegebenen Enzyme sowie die als Folge der bakteriellen Reaktionen auftretenden Stoffe lösen die obersten Zellverbände der Schafhaut auf. Es entstehen geringfügige Hautläsionen mit einer starken lymphatischen Sekretion. Diese Sekrete werden von den Larven als Nahrung aufgenommen. Schon vorhandene kleine Hautwunden erleichtern den Larven das Parasitieren. Je stärker der Larvenbefall ist, umso größer sind in der Regel die Wirtsschädigungen, die sich bei den Schafen zunächst in Freßunlust und schlechtem Allgemeinzustand äußern. Zum Tode kommt es in der Folge von umfangreichen Entzündungen, deren Fortschreiten durch hohe Blutkonzentrationen von toxischem Ammoniak erleichtert wird. Die gemessenen hohen Ammoniakwerte korrelierten direkt mit einer erhöhten Anzahl an Larven, mit frühzeitigem Verenden der Tiere, mit Neutropenie, Eosinopenie, Lymphozytopenie und mit starkem Abfall der Serumglobuline (GUERRINI 1997).

In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 45 Fällen von Myiasis beim Menschen in Nordamerika fand man in der Mehrheit der Fälle *L. sericata* als Erreger, wobei 83 % als einfache Wundmyiasis in Erscheinung traten (SHERMAN 2000).



Abb. 18: *Protophormia terraenovae* (ROBINEAU-DESVOIDY).



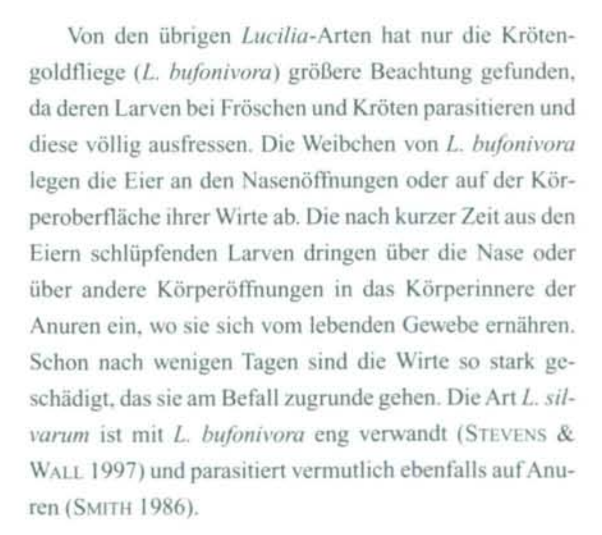
Abb. 20: *Chrysomya albiceps* (WIEDEMANN).



Abb. 19: *Calliphora vomitoria* (LINNAEUS).



Abb. 21: Larve von *Chrysomya albiceps* mit charakteristischen Fortsätzen.



Von den übrigen *Lucilia*-Arten hat nur die Krötengoldfliege (*L. bufonivora*) größere Beachtung gefunden, da deren Larven bei Fröschen und Kröten parasitieren und diese völlig ausfressen. Die Weibchen von *L. bufonivora* legen die Eier an den Nasenöffnungen oder auf der Körperoberfläche ihrer Wirte ab. Die nach kurzer Zeit aus den Eiern schlüpfenden Larven dringen über die Nase oder über andere Körperöffnungen in das Körperinnere der Anuren ein, wo sie sich vom lebenden Gewebe ernähren. Schon nach wenigen Tagen sind die Wirte so stark geschädigt, das sie am Befall zugrunde gehen. Die Art *L. silvarum* ist mit *L. bufonivora* eng verwandt (STEVENS & WALL 1997) und parasitiert vermutlich ebenfalls auf Anuren (SMITH 1986).

Durch ihre omnivore Lebensweise haben die Imagines des Genus *Lucilia* ein großes Potential als Überträger von Krankheitserregern. Ihr Vorhandensein auf Kot und Kadavern (GRASSBERGER & REITER 2001) und auf Nahrungsmitteln sowie ihre regurgitierende, extraintestinale Verdauungsweise lässt ihre Rolle als Vektoren verständlich erscheinen.

Phormia und *Protophormia*

Die zwei morphologisch sehr ähnlichen Fliegenarten *Phormia regina* und *Protophormia terraenovae* (Abb. 18) sind in Mitteleuropa ausgesprochen häufig anzutreffen und sind wie die meisten Calliphoridae fakultative Erreger von Wundmyiasis. Der Hauptlebensraum ihrer Larven ist Aas. Im Gegensatz zu *Phormia regina* wurden die Larven von *Protophormia terraenovae* bisher ausschließlich als Wundparasiten bei Tieren (Rinder, Schafe) gefunden.

Calliphora

Die zwei in Mitteleuropa häufigsten Arten dieser als „Blaue Brummer" bekannten Schmeißfliegengattung sind *Calliphora vicina* und *Calliphora vomitoria* (Abb. 19). Die Weibchen fliegen verwesende Kadaver und offene

Wunden ebenso wie frische Fleisch- und Wurstwaren zur Eiablage an.

Chrysomya

Der einzige in Europa vorkommende Vertreter dieser Gattung ist *Chrysomya albiceps* (Abb. 20). Obwohl Indien, Afrika und Südeuropa als Verbreitungsgebiet von *C. albiceps* gelten, wurde diese Art während wärmerer Sommer immer wieder in den gemäßigteren Breiten Mitteleuropas in größerer Zahl angetroffen, zuletzt vom Autor im Sommer 2001 in Wien und Umgebung. Die im Englischen als „hairy maggots" bezeichneten Larven (Abb. 21) sind sekundäre fakultative Myiasiserreger und wurden bis dato nur bei Tieren gefunden. Die normalerweise auf Aas vorkommenden Larven von *C. albiceps* ernähren sich im zweiten und dritten Larvenstadium auch räuberisch von Larven anderer heimischer Fliegenarten und können einen Kadaver innerhalb kürzester Zeit monopolisieren. Die Auswirkungen dieses aggressiven Verhaltens auf die heimische Fauna sowie die Folgen im Hinblick auf zukünftige Myiasisfälle bleiben abzuwarten.

Cordylobia

Die, in Afrika südlich der Sahara beheimateten Arten dieses Genus, allen voran die Tumbu-Fliege *Cordylobia anthropophaga*, verursachen ähnlich furunkulöse Hauterscheinungen wie *Dermatobia hominis* (Oestridae). Aufgrund des uncharakteristischen klinischen Bildes einer Furunkulose, sollte bei furunkuloiden Knoten an exponierten Körperregionen bei Afrikaurlaubern immer an eine Cordylobiasis gedacht werden (BARDACH & ASPÖCK 1981).

Cochliomyia

Zwei der vier Arten dieses Genus, Cochliomyia hominivorax[2] und C. macellaria sind Verursacher der Wundmyiasis des Menschen und kommen ebenfalls nur außerhalb Europas vor.

2.2.2 Sarcophagidae (Fleischfliegen)

In Mitteleuropa existieren rund 150 verschiedene Arten dieser Familie, wovon einige als Myiasiserreger bei Tier und Mensch beschrieben wurden (POVOLNY & VERVES 1997). Die Imagines der Fleischfliegen (Abb. 22) sind



Abb. 22: *Sarcophaga* sp. mit typischerweise schachbrettartig gemustertem Abdomen.



Abb. 23: Sarcophagidae Larven mit deutlich erkennbarer Stigmenhöhle am Hinterende (Pfeil) und stark ausgeprägtem Kropf.

bislang durchwegs nur auf genitalmorphologischer Basis voneinander zu unterscheiden. Die kaum unterscheidbaren Larven sind durch die typischerweise in einer Vertiefung liegende hintere Stigmenplatte zu erkennen (Abb. 23). Diese Anordnung der hinteren Atemöffnungen gestattet es den Larven auch in tiefere Wunden oder Körperöffnungen vorzudringen.

Fleischfliegen der Gattungen *Sarcophaga* und *Wohlfahrtia* sind larvipar, d.h. die Weibchen setzen bereits lebende Erstlarven mit Vorliebe auf Exkremente und in Zersetzung befindliche tierische und pflanzliche Substanzen ab. Diese Lebensweise gab mehrfach Anlass zur Diagnose einer intestinalen Myiasis, wobei die Larven wahrscheinlich während der Defäkation abgesetzt wurden. Infestationen der Anal- (Rektalmyiasis) und Genitalregion

[2] Der Artname „hominivorax" (Menschenfresser) wurde 1858 von dem französischen Entomologen Charles COQUEREL geprägt, als er einige Exemplare dieser Spezies von Ärzten bekam, die behaupteten, diese Maden seien mit dem Tod von hunderten Häftlingen des Gefängnisses von Devil's Island assoziiert.



Abb. 24: *Muscina stabulans* (FALLÉN).

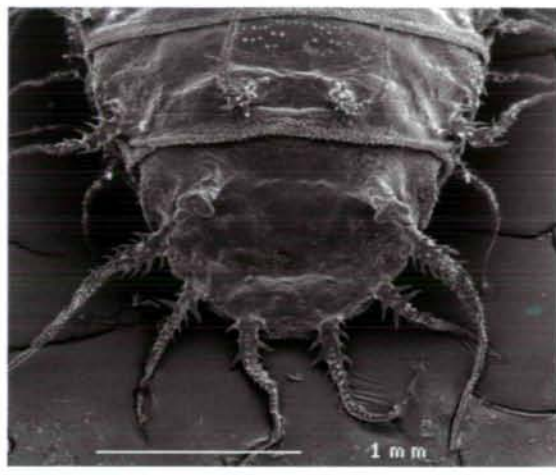


Abb. 25: Hinterer Larvenpol von *Fannia canicularis* (LINNAEUS). Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme.

(Vaginalmyiasis) sowie von Wunden sind ebenfalls möglich. *Sarcophaga crassialpis* wurde in Italien aus einem infestierten Dekubital-Ulkus isoliert (CUTRUPI et al. 1988) und *S. argyrostoma* wurde in Österreich als Verursacher von vaginaler Myiasis beschrieben (ASPÖCK & LEODOLTER 1970). *Thyrsocnema incisilobata* wurde von POSPISIL & POVOLNY (1980) als Erreger einer urogenitalen Myiasis gefunden. Die hauptsächlich in Süd-Osteuropa vorkommende Art *Wohlfahrtia magnifica* verursacht vorwiegend Wundmyiasis, Ophthalmomyiasis, aureale und nasopharyngeale Myiasis, die manchmal zu Erblindung und Ertaubung führen kann. *W. magnifica* gilt, speziell in Osteuropa, Israel (BARUCH et al. 1982; ZELTSER & LUSTMANN 1988) und in Nordafrika (EL KADERY & EL BEGERMY 1989) als Erreger von Myiasis beim Menschen. *W. vigil* (= *W. opaca*) wurde als Verursacher von furunkulärer Myiasis bei Kindern in Nordamerika beschrieben (DEGIUSTI & ZACKHEIM 1963), nicht jedoch in Europa.

2.2.3 Muscidae (Echte Fliegen)

Die Larven der Muscidae entwickeln sich in einer Vielzahl unterschiedlicher Habitate und ernähren sich generell saprophag, sie können aber auch fakultativ parasitisch leben. Nur wenige Arten sind als Myiasiserreger beim Menschen beschrieben.

Musca domestica (Stubenfliege) kommt weltweit in Assoziation mit menschlichen Siedlungen vor. Sie legt ihre Eier an Substraten wie Exkrementen, Urin und Lebensmitteln ab. Ihre Larven wurden in Fällen von Wund-, Intestinal-, und Urogenitalmyiasis gefunden. Es darf angenommen werden, dass in vielen Fällen Eier und Larven von *M. domestica* versehentlich verschluckt und ohne weitere Beschwerden wieder ausgeschieden werden. Allerdings kam es in einem eher ungewöhnlichen Experiment, bei dem freiwilligen Probanden lebende Larven in Gelatinekapseln oral verabreicht wurden, vielfach zu Darmkrämpfen, Durchfällen und Erbrechen (KENNEY 1945). Die Larven von *M. domestica* und *Muscina stabulans* (Abb. 24) finden sich regelmäßig bei Fällen von Myiasis, denen eine mit Urin verunreinigte Kleidung zugrunde liegt, z.B. bei verwahrlosten Säuglingen und Kleinkindern sowie bei geriatrischen inkontinenten Patienten. Ohne Zweifel stellen aber auch die Gewohnheit im Sommer nackt zu schlafen oder ausgedehnte Sonnenbäder in Kombination mit Infektionen oder menstruationsbedingten Absonderungen der Genitalregion wichtige prädisponierende Faktoren für einen Befall mit Musciden-Larven dar.

Larven der blutsaugenden Fliegenart *Stomoxys calcitrans* wurden zwar in Fällen von intestinaler Myiasis des Menschen gefunden, doch scheint diese Art in diesem Zusammenhang eher von untergeordneter Bedeutung zu sein.

2.2.4 Fanniidae („Latrinenfliegen")

Die Larven der in Mitteleuropa überaus häufigen Gattung *Fannia* sind von den übrigen Myiasiserregern leicht durch ihre typische Form zu unterscheiden (Abb. 25). Die Larven entwickeln sich in der Regel in verschiedenen zerfallenden organischen Materialien, z.B. in verfaulenden Pflanzen, tierischen und menschlichen Exkrementen und Kadavern. Die äußere flache Form der Larven mit ihren Fortsätzen wurde vielfach als Anpassung an eine Lebensweise in semi-liquidem Milieu gedeutet.

Beim Menschen wurden Fälle von intestinaler, uroge-

nitaler und Wundmyiasis beschrieben. Besonders *F. canicularis*, die „kleine Stubenfliege" kommt durch ihre eng mit dem Menschen vergesellschaftete Lebensweise als Myiasiserreger in Frage, wobei olfaktorische Reize, wie mit Urin verunreinigte Körperstellen oder Kleidung die Fliegen zur Eiablage stimulieren können. Über Fälle von urethraler und rektaler Myiasis durch *F. canicularis* in Österreich wurde bereits ausführlich berichtet (z.B. Aspöck 1972b, Aspöck et al. 1972).

2.2.5 Oestridae (Dassel- od. Biesfliegen)

Die Oestridae bilden eine große, sehr unterschiedliche Familie in der alle Arten obligate Parasiten von Säugetieren sind wobei der Mensch als Fehl- oder Zwischenwirt (Nebenwirt) in Frage kommt. Bei Befall durch Oestriden-Larven können schwere Schäden am Wirtsorganismus auftreten. Die Familie Oestridae wird in vier Unterfamilien (Cuterebrinae, Oestrinae, Hypodermatinae, Gasterophilinae) geteilt, von denen manche Arten in Mitteleuropa eher selten vorkommen und nur der Vollständigkeit halber Erwähnung finden sollen.

Cuterebrinae

Die Larven der Familie Cuterebrinae parasitieren hauptsächlich bei Nagetieren (Rodentia) und Hasenartigen (Lagomorpha) in Zentral- und Südamerika. Die Art *Dermatobia hominis* (Abb. 26) parasitiert neben Rindern und Hunden auch den Menschen. Die weibliche Fliege heftet ihre Eier an tagaktive Moskitos und Fliegen. Landen diese am Menschen so schlüpfen die Larven innerhalb kurzer Zeit durch die Körperwärme und bohren sich in die Haut, wo sie in 6-12 Wochen heranwachsen. Der äußere Aspekt einer solchen Läsion entspricht dem eines Furunkels mit zentraler, punktförmiger Öffnung. Die Larven sind nur schwer zu entfernen und können zu lokalen schmerzhaften oder juckenden Entzündungen führen. In seltenen Fällen kann es zu einer gefährlichen Ophtalmomyiasis kommen, die im schlimmsten Fall mit dem Verlust des Augenlichtes endet. Bei Säuglingen wurde ein Vordringen über die Fontanelle bis in das Hirn beschrieben.

Oestrinae

Die Larven der Unterfamilie Oestrinae entwickeln sich in Nasenhöhlen diverser Säugetiere (Nasendasseln). Die auch in Mitteleuropa heimischen weiblichen Fliegen von *Oestrus ovis* (Abb. 27) setzen kleine Larven des 1. Stadiums an den Nasenlöchern und den Augen von Schafen, Rindern und ausnahmsweise auch des Menschen ab (nasopharyngeale bzw. Ophthalmomyiasis). Im Menschen können sich die Larven zwar nicht über das 1. Larvenstadium hinaus entwickeln, führen aber in manchen Fällen zu einer mehr oder weniger schmerzvollen akuten Konjunktivitis, die bis zu 10 Tage bestehen kann. Die Larven sind aufgrund ihrer Transparenz und geringen Größe im Bindehautsack oft kaum zu sehen und sind nur durch das dunkle Zephalopharyngealskelett erkennbar. Die Erkrankung nimmt meist einen gutartigen Verlauf.

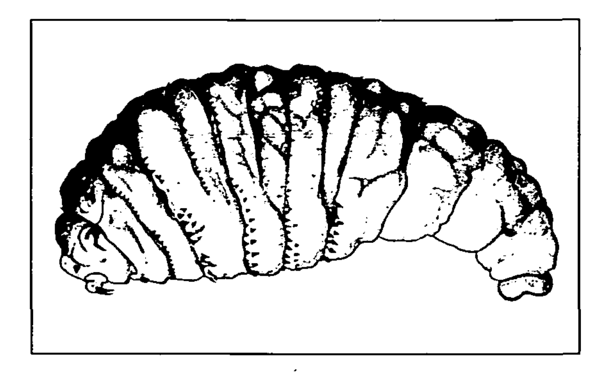


Abb. 26: *Dermatobia hominis*, Larve im 3. Stadium, Seitenansicht (nach Hall & Smith 1995).

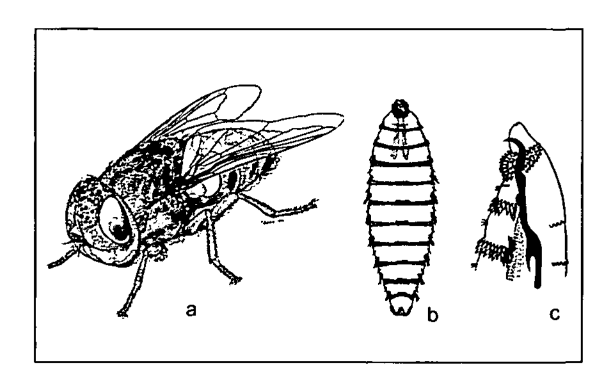


Abb. 27: *Oestrus ovis* Linnaeus: (**a**) Habitus der weiblichen Fliegen, (**b**) Erstlarve in ventraler Ansicht, (**c**) Detail der Erstlarve in seitlicher Ansicht (nach Hall & Smith 1995).

Hypodermatinae

Die Larven der Hypodermatinae (Hautdasseln) sind obligate Parasiten von Säugetieren (Paarhufer, Nagetiere, Hasenartige). Die weiblichen Fliegen heften 300 bis 800 Eier entweder einzeln oder in kleinen Ballen an die Haare des Wirtes. Die geschlüpften Larven penetrieren die Haut und wandern unter dieser während des Heranwachsens bis zum 3. Larvalstadium umher, um am Ende ihrer Entwicklung umschriebene Zysten zu bilden (Dasselbeulen). Die Larven von *Hypoderma bovis* und *H. lineatum* können beim Menschen Hautabszesse, maligne Ophtalmomyiasis und schlimmstenfalls intrazerebrale Myiasis verursachen.



Abb. 28: *Megaselia scalaris* (LOEW) mit typischem Habitus der Phoridae (Buckelfliegen), Originalgrösse etwa 3-4 mm.

Gasterophilinae

Die Fliegen dieser Unterfamilie legen 200 bis 2500 Eier auf Haut und Haare der Wirte (Pferde) oder an Grashalme. Die Larven werden über die Zunge des Wirtes entweder während der Nahrungsaufnahme oder durch Lecken aufgenommen und entwickeln sich im Verdauungstrakt (Magendasseln).

In Ausnahmefällen werden Menschen (durch die Verbindung mit Pferden) im Gesicht, an den Händen oder am Gesäß von jungen Larven befallen, wo sie in der Haut bis zu zwei Wochen umherwandern und das klinische Bild der migrierenden Myiasis mit starkem Juckreiz verursachen. Die Larven mancher *Gasterophilus*-Arten können intakte menschliche Haut problemlos in wenigen Minuten penetrieren.

2.2.6 Myiasiserreger anderer Familien

Die bis zu 5 mm langen Larven der weltweit vorkommenden Familie der Buckelfliegen (Phoridae) wurden in Fällen von intestinaler und urogenitaler bzw. urethraler Myiasis gefunden (MEINHARDT & DISNEY 1989). In unseren Breiten ist *Megaselia scalaris* (Abb. 28) eine der häufigsten Vertreter der Phoridae.

Als weitere Erreger von intestinaler Myiasis kommen Larven bestimmter Arten der Schwebfliegen (Syrphidae), Mottenfliegen (Psychodidae), Essigfliegen (Drosophilidae) und Käsefliegen (Piophilidae) in Betracht. Die Larven der weltweit vorkommenden Spezies *Piophila casei* (Piophilidae) sind als Nahrungsmittelschädlinge auf Speck und Käse zu finden und können mit diesen Produkten irrtümlich verschluckt werden. *Piophila*-Larven können offensichtlich die Magen-Darm Passage unversehrt überstehen und auf ihrem Weg relevante Schleimhautschäden verursachen (HALL & SMITH 1995). Ein typisches Erkennungsmerkmal dieser Larven ist ihre springende Fortbewegungsweise bei Flucht, wobei Sprünge von 10-20 cm Höhe keine Seltenheit sind (engl.: „cheese-skippers").

2.3 Therapie

Das Ziel jeder Behandlung ist die Entfernung der Larven. Im Falle der furunkulären Myiasis wird die Wunde z.B. durch Paraffin luftdicht abgedeckt, um anschließend die wegen des Sauerstoffmangels hervortretende Larve mit einer Pinzette unter leichtem Druck vorsichtig zu entfernen. Man darf dabei nicht übersehen, dass sich die Larven mit ihren vielen rückwärts gerichteten chitinösen Hakenkränzen sehr fest in ihrer Höhle verankern können. Eine andere Methode ist das Auflegen eines Speckstreifens. Die Larve kriecht nach einiger Zeit ebenfalls durch Sauerstoffmangel getrieben aus der Läsion in den Speck. Bei der Wundmyiasis werden die Larven sorgfältig mit einer Pinzette entfernt. Wenn die Larven tief in Körperöffnungen eingedrungen sind (HNO-Bereich, Augen, Urogenitalbereich, Rektum) müssen sie ebenfalls mit Pinzette oder Endoskop entfernt werden. Die Entfernung kann häufig erleichtert werden indem die Larven vorher durch einen mit Wasser oder Öl herbeigeführten Sauerstoffmangel an die Oberfläche gezwungen werden. Bei Fällen von Ophthalmomyiasis interna kann gegebenenfalls eine Vitrektomie oder eine Behandlung durch Laser-Koagulation nötig werden (GROH et al. 1998).

Lokal desinfizierende Maßnahmen, Antibiotika bei septischen Erscheinungen sowie Aufbaumaßnahmen bei reduziertem Allgemeinzustand sind weitere therapeutische Schritte. Wirksame Chemotherapeutika gegen Myiasis gibt es derzeit nicht. Ziel der Prävention ist es, die Quelle der Larven, die weiblichen Fliegen mit geeigneten Maßnahmen zu kontrollieren. Selbstverständlich sollte bei Personen mit erhöhtem Risiko (Tropenurlauber, Kranke, Verletzte, Säuglinge und Kleinkinder, physisch oder psychisch Behinderte usw.) während der Zeit erhöhtem Fliegen-Vorkommens der Expositionsprophylaxe große Bedeutung zukommen. Dies geschieht durch geeignete Kleidung, entsprechende Hygiene, vermehrte Aufmerksamkeit sowie durch den Einbau von Fliegengittern in Kranken- und Kinderzimmer.

2.4 Asservierung und Konservierung von Larven

Zur sicheren Erfassung dieser in Mitteleuropa eher seltenen Parasitosen sollten insbesondere deren Erreger, die Larven, einer exakten Bestimmung zugeführt werden. Die gewonnenen Erkenntnisse führen zu einem besseren Verständnis der Verbreitung dieser Erkrankungsform und liefern wichtige Hinweise auf den nosologischen Verlauf. Beim Auftreten einer Myiasis sind deshalb die Larven entweder mit heißem Wasser abzutöten und in 70 % Ethanol zu konservieren oder auf einem geeigneten Zuchtmedium (z.B. Leber oder Kot) bis zum Imaginalstadium weiterzuzüchten. Da die Bestimmung der Entwicklungsstadien teilweise sehr schwierig ist, sollten die gefundenen Larven oder zumindest einige davon bis zur Imago gezüchtet werden. Die genaue Determination kann und soll nur von einem Spezialisten durchgeführt werden.

2.5 „Kontrollierte", benigne Myiasis

Das Konzept der Wundtherapie mit Fliegenlarven entstand aus den Beobachtungen der positiven Effekte, die Maden in den Wunden von verletzten Soldaten hatten (GRASSBERGER 2002b). Im Grunde entspricht die sog. Madentherapie daher einer sorgfältig kontrollierten, künstlich induzierten Myiasis. Der Arzt versucht dabei, die positiven Effekte der Maden in nekrotischem Gewebe (benigne Myiasis) auszunützen und die potentiell negativen Effekte auf gesundes Gewebe (maligne Myiasis) zu verhindern.

Negative Effekte können vor allem durch die Auswahl einer Fliegenart, deren Larven bevorzugt lebendes Gewebe angreifen, oder durch die Verwendung einer zu großen Anzahl von Larven auftreten. In letzterem Fall kann ein Risiko für gesundes Gewebe entstehen, wenn das gesamte nekrotische Gewebe verdaut wurde, ehe die Maden entfernt werden. Die großen Mengen an proteolytischen Verdauungssekreten der Larven können in Fällen, wo das „gesunde Gewebe" eine Art „vita minima" führt (z.B. bei Durchblutungsstörungen), zu Gewebsschädigungen führen (GRASSBERGER & HEINRICH 1999, GRASSBERGER 2001).

Während viele Fliegenarten als Erreger von Myiasis beim Menschen beschrieben wurden (HALL & SMITH 1995), fand nur ein sehr geringer Teil davon therapeutische Anwendung (Tab. 2). Die meisten Myiasis verursachenden Fliegenarten gehören zu einer der drei großen Familien: Oestridae, Sarcophagidae und Calliphoridae. Die biologischen Eigenschaften dieser drei Familien sind in Tabelle 3 zusammengefasst und nach ihrer Eignung zur Maden-Therapie entsprechend bewertet.

Oestridae

Die Oestridae eignen sich nicht zur Wundbehandlung: alle Arten der Familie sind obligate Parasiten, wobei die meisten eine hohe Wirtsspezifität aufweisen.

Sarcophagidae

Die Sarcophagidae beinhalten neben den fakultativ parasitischen *Sarcophaga*-Arten zwei Arten, die obligate

Tab. 2: Zur Madentherapie benutzte Fliegenspezies. Da *Lucilia sericata* am häufigsten benutzt wurde, ist nur der Autor der ersten Publikation (BAER 1931) erwähnt.

Familie	Spezies	Autor
Calliphoridae	*Calliphora vicina* *Chrysomya rufifacies*	TEICH & MYERS 1986
	Lucilia caesar	BAER 1931, MCLELLAN 1932
	Lucilia cuprina	FINE & ALEXANDER 1934
	Lucilia illustris	LECLERCQ 1990
	Lucilia sericata	BAER 1931
	Phormia regina	BAER 1931, HORN et al. 1976 ROBINSON 1933, REAMES et al. 1988
	Protophormia terraenovae	LECLERQ 1990
Sarcophagidae	*Wohlfahrtia nuba*	GRANTHAM-HILL 1933

Tab. 3: Zusammenfassung einiger Eigenschaften der Myiasiserreger bei Vertebraten. Angeführt sind die Familien Oestridae, Sarcophagidae und Calliphoridae. Je nach Eignung zur Wundtherapie sind die Eigenschaften mit + (geeignet) bzw. - (ungeeignet) gekennzeichnet. Die obligaten Parasiten unter den Calliphoriden (*Cochliomyia hominivorax*, *Chrysomya bezziana*, und *Cordylobia*) und den Sarcophagiden (*Wohlfartia magnifica*) sind in dieser Aufstellung nicht berücksichtigt.

Eigenschaften		Oestridae		Sarcophagidae		Calliphoridae
Invasion von Inneren Organen durch die Larven	–	Einige Arten parasitieren in inneren Organen	+	Parasitieren normalerweise nicht in inneren Organen	+	Parasitieren normalerweise nicht in inneren Organen
Verhalten der Larven im Gewebe	–	Vereinzelte Larven bilden im Gewebe hauptsächlich Furunkel	+	Larven aggregieren in Hautgewebe	+	Larven aggregieren in Hautgewebe (Ausnahme: Cordylobia)
Entwicklung im Wirt	–	Larven entwickeln sich langsam im Wirt	+	Larven entwickeln sich schnell im Wirt	+	Larven entwickeln sich schnell im Wirt
Wirtsspezifität	–	hoher Grad an Wirtsspezifität	+	Generell nicht wirtsspezifisch	+	Generell nicht wirtsspezifisch
In vitro Zucht	–	Zucht unter Laborbedingungen extrem schwierig	+	Im Labor relativ leicht zu züchten (mit Ausnahme der obligaten Parasiten)	+	Im Labor relativ leicht zu züchten (mit Ausnahme der obligaten Parasiten)
Eiablage-Verhalten	–	Weibchen legen Eier oder Larven (abhängig von der Unterfamilie)	+	Weibchen sind vivipar bzw. larvipar, wobei Larven grundsätzlich schwer zu sterilisieren sind	+	Weibchen legen Eier, welche einfach zu sterilisieren sind
Nahrungsquelle	–	Larven ernähren sich von lebendem Gewebe	+	Larven ernähren sich generell von totem Gewebe (mit Ausnahme der obligaten Parasiten, die auch gesundes Gewebe zerstören)	+	Larven ernähren sich generell von totem Gewebe (mit Ausnahme der obligaten Parasiten, die auch gesundes Gewebe zerstören)

Parasiten von Wirbeltieren sind und auch Menschen infestieren können: *Wohlfahrtia magnifica* und *W. vigil*. Keine der beiden *Wohlfahrtia*-Arten eignet sich aufgrund ihrer Entwicklung im gesunden Gewebe zur Wundbehandlung. Die nahe verwandte Art *W. nuba* wurde von GRANTHAM-HILL (1933) im Sudan erfolgreich zur Behandlung von infizierten Wunden eingesetzt. Allerdings beobachtete er, dass die Larven von *W. nuba* die gesunden Wundränder zerstörten, sobald die Nekrose entfernt war. Sollte sich eine Art der Sarcophagidae als nicht-invasiv erweisen, so könnte sie durchaus in der Madentherapie eingesetzt werden. Das Hauptproblem bei Sarcophagiden ist jedoch die Tatsache, dass die Weibchen keine Eier legen, sondern lebendgebärend (larvipar) sind. Larven sind viel schwieriger zu desinfizieren als Eier. Denkbar wäre die Zucht unter keimfreien Bedingungen, wie sie von GREENBERG (1954) für *Musca domestica* beschrieben wurde.

Calliphoridae

Auch die Larven der obligaten Myiasiserreger der Calliphoridae, wie *Cochliomyia hominivorax* und *Chrysomya bezziana* („new world-" und „old world-screwworm") eignen sich auf keinen Fall zur Madentherapie, da sie echte Parasiten darstellen und sich von lebendem Gewebe ernähren (SPRADBERY 1994). Die am häufigsten zur Madentherapie benutzten Fliegenlarven sind die der fakultativ parasitischen Calliphoridae, welche einige vorteilhafte biologische Eigenschaften besitzen (Tab. 3). Die weiteste Verbreitung in der Anwendung hat die „Grüne Schmeißfliege" oder „Seidengoldfliege" *Lucilia sericata* (= *Phaenicia sericata* der amerikanischen Autoren) gefunden. WEIL et al. (1933) beobachteten, dass die Larven von *L. sericata* auf gesundem Granulationsgewebe zugrunde gingen, was sie zur geeigneten Spezies in der Wundbehandlung durch „kontrollierte Myiasis" erscheinen ließ. Andere Autoren hingegen glaubten, dass sich diese Spezies gelegentlich von gesundem Gewebe ernähre (STEWART 1934) bzw. dass sie lediglich ein lokales Erythem durch die abgegebenen proteolytischen Enzyme hervorrufe (THOMAS et al. 1996).

2.6 „Kontrollierte" versus „unkontrollierte" Myiasis

Fälle von unkontrollierter Myiasis durch fakultativ parasitische Arten betreffen hauptsächlich Säuglinge und Kleinkinder, ältere, physisch oder psychisch behinderte und verwahrloste Personen. Das vernünftigste Verfahren in solchen Fällen besteht in der Entfernung der Larven, um etwaigen Gewebsschäden und Infektionen vorzubeugen, selbst wenn die Larven zu einer der therapeutisch brauchbaren (harmlosen, nichtinvasiven) Arten gehören. Es wurde häufig beklagt, dass bei natürlich vorkommenden Infestationen mit Fliegenlarven, der therapeutische Effekt verloren ging, als die Maden entfernt wurden (REAMES et al. 1988). Auf jeden Fall handelt es sich bei einer natürlich vorkommenden Infestation um eine unkontrollierte Myiasis, welche aus grundsätzlichen Überlegungen unterbleiben sollte. Zu den aufgrund ihres malignen Potentials nicht zur Wundbehandlung in Frage kommenden Arten der Calliphoridae gehören *Cochliomyia macellaria* (CHODOSH et al. 1991), *Chrysomya megacephala* (ZUMPT 1965) und *Lucilia cuprina* (LUKIN 1989). Ein offensichtlich nicht pathogener Stamm von *L. cuprina* wurde allerdings mit Erfolg bei der Behandlung von verschiedenen traumatischen Wunden eingesetzt (FINE & ALEXANDER 1934).

3 Fliegenlarven in der Wundbehandlung

3.1 Historische Entwicklung der Madentherapie

Mein Leib ist gekleidet in Maden und Schorf;
Meine Haut verharscht und eitert.
(HIOB 7:5)

Bereits der französische Chirurg Ambroise PARÉ (1510-1590) berichtete, dass nach der Schlacht von Saint Quentin (Frankreich, 1557) die Wunden vieler Soldaten „stanken und voll mit Würmern, Gangrän und Verfaultem waren." Seine Schilderungen heben besonders den zerstörerischen Charakter der, wie er es nannte, „Würmer" hervor. Gewissenhaft versuchte er sie von den Wunden seiner Patienten fernzuhalten.

Die Beobachtung dass Larven von bestimmten Fliegen eine positive Wirkung auf infizierte, schlecht heilenden Wunden haben, wurde erstmals von Baron Dominique-Jean LARREY (1766-1842), welcher die Verletzten der Napoleonischen Armee behandelte, schriftlich festgehalten. Er bemerkte, dass die Maden der „blauen Fliege" nur totes Gewebe entfernten und einen positiven Effekt auf die Heilung des gesunden, verbleibenden Gewebes hatten (WEIL et al. 1933). Allerdings fühlte sich die Mehrheit der verwundeten Soldaten „sehr belästigt durch die Würmer oder Larven der blauen Fliege." LARREY und sein medizinisches Personal versuchte verzweifelt die Soldaten davon zu überzeugen, dass die Maden nur den „Prozess der Natur beschleunigen und der Heilung förderlich sein würden."

Die erste vorsätzliche, therapeutische Anwendung von Fliegenlarven führte ein Chirurg der Konföderierten Armee, John F. ZACHARIAS während des amerikanischen Bürgerkrieges (1861-1865) durch. Er schrieb: „ [...] I first used maggots to remove the decayed tissue in hospital gangrene and with eminent satisfaction. In a single day, they would clean a wound much better than any agents we had at our command.[...] I am sure I saved many lives by their use, escaped septicemia, and had rapid recoveries" (zitiert nach CHERNIN 1986).

Durch die Keim-Theorie von Louis PASTEUR und Robert KOCH stieß die Anwendung von kontaminierten Fliegenlarven zur Wundbehandlung gegen Ende des 19. Jahrhunderts zunehmend auf Widerstand.

Es benötigte wieder einen großen Krieg mit vielen Verwundeten, um die Larven als Wundheiler neu zu „entdecken." Der amerikanische Chirurg Wiliam S. BAER, behandelte während des ersten Weltkrieges zwei verwundete Soldaten, welche sieben Tage auf dem Schlachtfeld gelegen hatten und deren Wunden mit tausenden Maden infestiert waren. Aus dem Krieg zurückgekehrt berichtete er: „ [...] On removing the clothing from the wounded part, much was my surprise to see the wound filled with thousands and thousands of maggots, apparently those of the blow fly. [...] the wounds were irrigated with normal salt solution and the most remarkable picture was presented in the character of the wound which was exposed. Instead of having a wound filled with pus [...], these wounds were filled with the most beautiful pink granulation tissue that one could imagine" (BAER 1931).

Zehn Jahre später, zurück auf der Johns HOPKINS Universität in Baltimore, besann sich Baer auf seine Kriegserfahrung und begann, konfrontiert mit intraktablen Fällen von Osteomyelitis, Fliegenlarven in der Wundtherapie einzusetzen. BAER: „I finally decided to put the observations [which I] made on the battlefield into practical use in civil surgery" (BAER 1929).

Nachdem BAER spektakuläre Erfolge in der Behandlung der chronischen Osteomyelitis erzielte kam es zu einem neuerlichen Comeback der Fliegenmaden als Therapeutikum. Um den Ekel der Patienten und des Personals

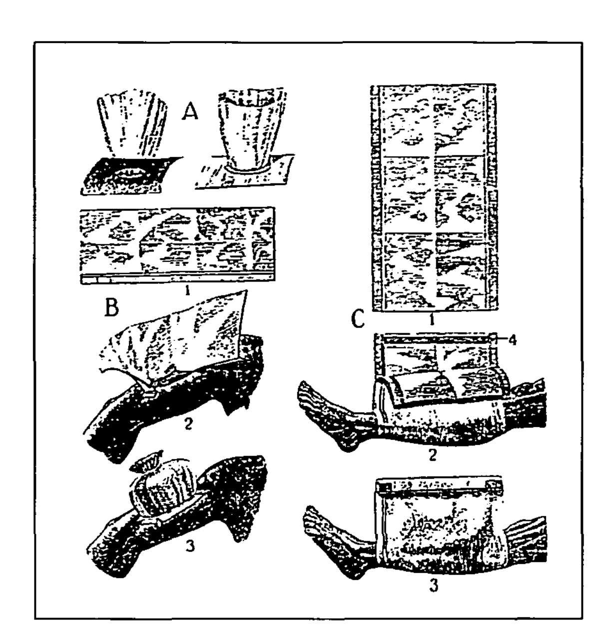


Abb. 29: Historische Zeichnung verschiedener Verbände zur Wundbehandlung mit Fliegenlarven (aus FINE & ALEXANDER 1934).

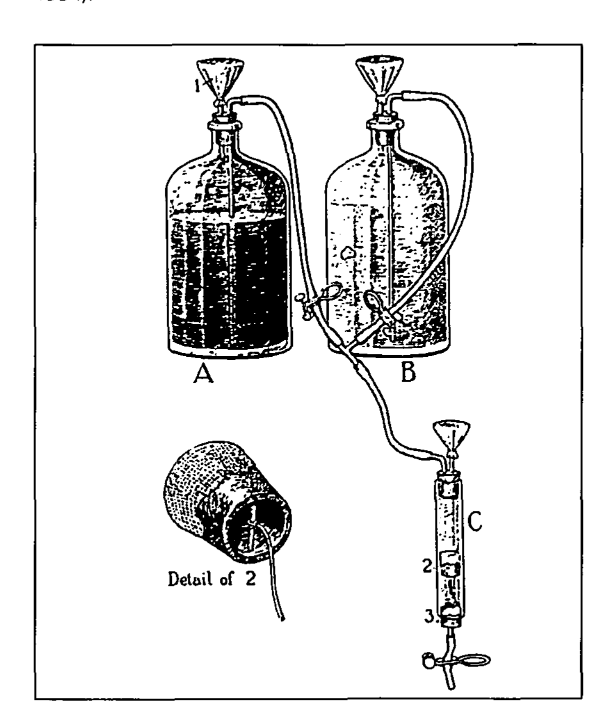


Abb. 30: Vorrichtung zur Sterilisierung von Fliegeneiern: (**a**) Formalin Lösung, (**b**) Natrium-Chlorid Lösung zum Waschen, (**c**) Sterilisier-Kolben (aus FINE & ALEXANDER 1934).

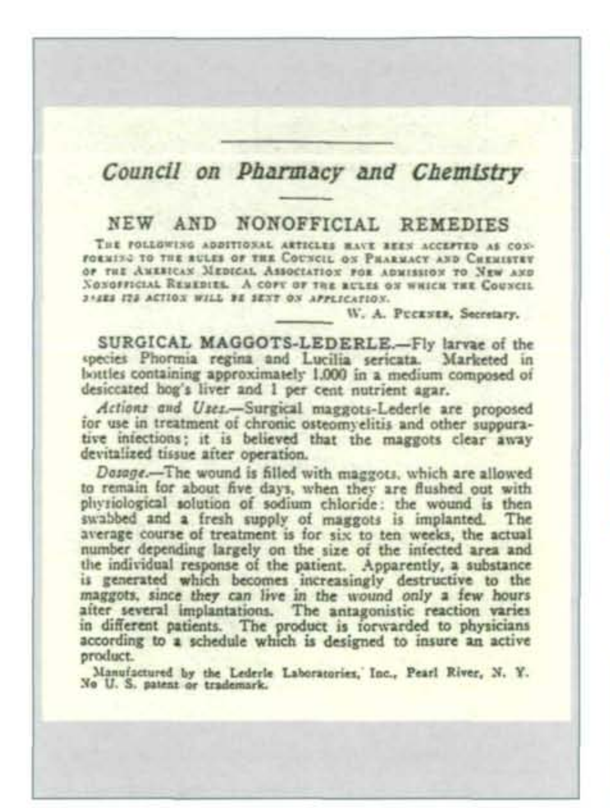
zu minimieren, und um das Entkommen der Larven zu verhindern, konstruierten die Ärzte damals ausgeklügelte Verbände um die Fliegenlarven zu verbergen (Abb. 29). Die Kontamination mancher Wunden mit den gefährlichen Erregern von Tetanus und Gasbrand führte ihn sehr bald zu der Erkenntnis, dass sterile Maden zur Anwendung kommen müssten. BAER begann, wie einige seiner Kollegen auch, gezielt Schmeißfliegen zu züchten und entwickelte verschiedene Methoden um die Eier zu sterilisieren (Abb. 30).

Trotz seiner Fortschritte lehnten viele Zeitgenossen BAERS diese Behandlungsform ab. Auch die Tatsache, dass man über die zugrunde liegenden Mechanismen so gut wie nichts wusste, hielt viele von der Verwendung der Larven ab. BAERS Schüler, Stanton K. LIVINGSTON führte diese Form der Wundbehandlung noch einige Jahre mit besten Ergebnissen durch (LIVINGSTON & PRINCE 1932). Sogar das amerikanische Pharmaunternehmen LEDERLE verkaufte in den Dreißigerjahren des 20. Jahrhunderts große Mengen steriler Larven unter dem Handelsnamen „Surgical Maggots-Lederle" (Abb. 31).

Mit der Entwicklung des Penicillins durch Alexander FLEMMING, welches ab 1944 industriell hergestellt wurde, und der Entwicklung neuerer Antiseptika geriet die einfache und wirksame Methode der Maden-Therapie allmählich endgültig in Vergessenheit. Bis auf einige sporadische Publikationen von hoffnungslosen Fällen, bei denen die Verwendung von Fliegenlarven als ultima ratio Erfolg hatte, verebbte das Interesse fast gänzlich. Lediglich das U.S. Army Special Forces Medical Handbook rät in dem Kapitel „Primitive Medicine" zur Verwendung von Fliegenlarven in militärischen Überlebenssituationen: „Despite the hazards involved, maggot therapy should be considered a viable alternative when, in the absence of antibiotics, a wound becomes severely infected, does not heal, and ordinary debridement is impossible" (CRAIG 1988).

Erst Anfang der Neunzigerjahre des 20. Jahrhunderts begann der amerikanische Arzt Ronald SHERMAN erneut Fliegenlarven steril herzustellen um diese im Ramen einer Studie mit konventionellen Methoden der Wundbehandlung an Patienten zu vergleichen. Die Maden-Therapie führte zu einem signifikant schnelleren Debridement als alle anderen nicht-chirurgischen Maßnahmen und führte zu einer schnelleren Wundheilung (SHERMAN et al. 1991). SHERMAN gilt heute unbestritten als Wiederentdecker einer Therapieform, die selbst bei multiresistenten Wundkeimen zu ausgezeichneten Behandlungsergebnissen führt.

Gegenwärtig werden sterile bzw. „keimfreie" Fliegenlarven von verschiedenen Unternehmen in Europa an eine steigende Anzahl von Krankenhäusern und Arztpraxen versandt. Die Zahl der Publikationen über erfolgreich behandelte „aussichtslose" Fälle stieg in den letzten Jahren stark an und selbst alltägliche diabetische Wundheilungsstörungen werden zunehmend mit sterilen Fliegenlarven der Art *Lucilia sericata* behandelt (SHERMAN et al. 2000).



Council on Pharmacy and Chemistry

NEW AND NONOFFICIAL REMEDIES

THE FOLLOWING ADDITIONAL ARTICLES HAVE BEEN ACCEPTED AS CONFORMING TO THE RULES OF THE COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION FOR ADMISSION TO NEW AND NONOFFICIAL REMEDIES. A COPY OF THE RULES ON WHICH THE COUNCIL BASES ITS ACTION WILL BE SENT ON APPLICATION.

W. A. PUCKNER, Secretary.

SURGICAL MAGGOTS-LEDERLE.—Fly larvae of the species Phormia regina and Lucilia sericata. Marketed in bottles containing approximately 1.000 in a medium composed of desiccated hog's liver and 1 per cent nutrient agar.

Actions and Uses.—Surgical maggots-Lederle are proposed for use in treatment of chronic osteomyelitis and other suppurative infections; it is believed that the maggots clear away devitalized tissue after operation.

Dosage.—The wound is filled with maggots, which are allowed to remain for about five days, when they are flushed out with physiological solution of sodium chloride: the wound is then swabbed and a fresh supply of maggots is implanted. The average course of treatment is for six to ten weeks, the actual number depending largely on the size of the infected area and the individual response of the patient. Apparently, a substance is generated which becomes increasingly destructive to the maggots, since they can live in the wound only a few hours after several implantations. The antagonistic reaction varies in different patients. The product is forwarded to physicians according to a schedule which is designed to insure an active product.

Manufactured by the Lederle Laboratories, Inc., Pearl River, N. Y. No U. S. patent or trademark.

Abb. 31: „Surgical Maggots-Lederle": Werbeanzeige des Pharmaunternehmens LEDERLE im Journal of the American Medical Association (JAMA) aus dem Jahre 1930.

3.2 Wirkungsweise der Madentherapie

Da vielen Menschen die Verwendung von lebenden Fliegenlarven zur Wundbehandlung anekdotisch, archaisch oder gar schädlich erscheint, ist es notwendig, den zugrundeliegenden, sehr komplexen Mechanismen mehr Aufmerksamkeit zu schenken. Die Lokalbehandlung chronisch infizierter Wunden konzentriert sich auf drei Basismaßnahmen: Nekrosenabtragung (Debridement), Infektbeseitigung und Defektauffüllung. Therapeutisch eingesetzte Fliegenlarven weisen in allen drei Bereichen erstaunliche und vielfältige Wirkungen auf.

3.2.1 Debridement – mechanisch und enzymatisch

Die herkömmliche chirurgische Exzision der Nekrose birgt die Gefahr, dass der verletzungsbedingte Wundkatabolismus ein Fortschreiten des nekrotischen Gewebezerfalls verursacht. Durch die von den Larven extrakorporal abgegebenen Verdauungsenzyme kommt es zu einem Andauen der nekrotischen Beläge unter Schonung der vitalen Zellverbände (GRANINGER et al. 2002) (Abb. 32-34). In den Sekreten von Schmeißfliegenlarven wurden Enzyme



Abb. 32: Ausgedehnter Belag und Nekrose nach Verbrennung am medialen Fußrand bei 65jährigem Diabetiker.



Abb. 33: Entfernung des Netzverbandes nach 2 Tagen.

mit den Charakteristika von Trypsin, Leucin-Aminopeptidase und Carboxypeptidase A und B nachgewiesen (VISTNES et al. 1981). Experimente an Ratten mit künstlich induzierten Verbrennungen zeigten eine ausgesprochen selektive Aktivität der isolierten Madensekrete gegen Wundschorf und Nekrosen. Die zur Fortbewegung dienenden feinen Mundhaken der Larven sowie die an jedem Segment der Larven nach hinten abstehenden Hakenkränze führen zu einem mechanischen Abkratzen der Wundoberfläche. Durch das Aufsaugen des abgekratzten sowie enzymatisch angedauten Substrates kommt es zu einer rapiden Abnahme des Wundbelages. Das Vorhandensein von Larven in der Wunde steigert zudem die Wundsekretion und unterstützt dadurch den Prozess der Wundreinigung im Sinne eines Spüleffektes wesentlich (GRASSBERGER 2000).



Abb. 34: Komplette und unblutige Entfernung der Nekrose nach einmaliger Madenapplikation.

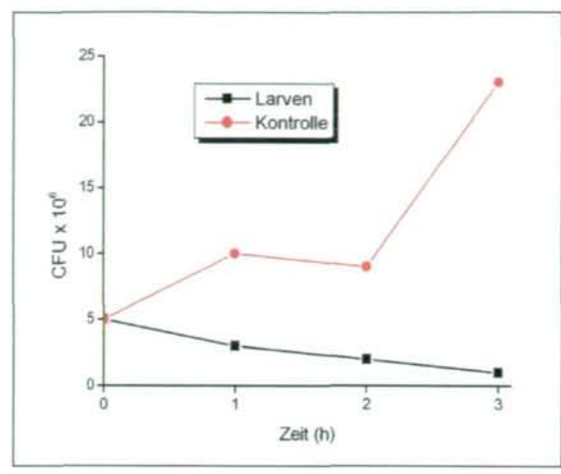


Abb. 35: Effekt lebender Larven (*Lucilia sericata*) auf das Wachstum von *Staphylococcus aureus* in vitro (nach Thomas et al. 1999).



3.2.2 Die antimikrobielle Wirkung

Das natürliche Habitat von Schmeißfliegenlarven – Kadaver, Wunden und Exkremente – ist hochgradig bakteriell kontaminiert. Larven müssen daher in der Lage sein, diese Pathogene zu tolerieren oder sie abzutöten (Abb. 35). Einige Keime erfahren eine 5fach logarithmische Abnahme während des 5 minütigen Transits durch den sauren (pH ~ 3) Mitteldarm der Larven (Greenberg 1973). Es konnte gezeigt werden, dass *Proteus mirabilis* als Kommensale im Verdauungstrakt der Larven bestehen kann und zumindest für einen Teil der bakteriziden Wirkung durch Produktion von Phenylessigsäure und Phenylacetaldehyd verantwortlich ist (Greenberg 1968; Erdman & Khalil 1986). Verschiedene Beobachtungen zeigen eine eindeutige Wirkung der Larven gegen methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) (Thomas et al. 1999; Wolff & Hansson 1999). Die Larven weisen auch eine starke Wirkung gegenüber *Streptococcus* A und B und schwächere Aktivität gegenüber *Pseudomonas* sp. auf (Thomas et al. 1999). Die Tatsache, dass die Wirksamkeit gegen gram-negative Keime wie *Escherichia coli* in einigen Studien höchst unterschiedlich bewertet wird (Mumcuoglu et al. 2001), könnte auf induzierbare Immun-Mechanismen bei Fliegenlarven zurückzuführen sein (Grassberger 2002a).

So könnte zum Beispiel die Gruppe der Defensine (insektenspezifische, kationische cysteinreiche Immunmoleküle) eine größere Rolle spielen, als bisher angenommen. Aus dem Gewebe des vorderen Mitteldarmes der blutsaugenden Fliegenart *Stomoxys calcitrans* konnte ein induzierbares, defensinähnliches Peptid bereits isoliert werden (Lehane et al. 1997).

3.2.3 Stimulation der Wundheilung

Obwohl manche Autoren spekulieren, dass die Larven lediglich eine normale Wundheilung ermöglichen, indem sie Nekrose und Infektion beseitigen, weiß man inzwischen, dass die von den Larven abgegebenen Sekrete auch stimulierende Wachstumsfaktoren und Zytokine (IFNg u. IL-10) enthalten (Mumcuoglu et al. 2000). Einige der Substanzen in den larvalen Ausscheidungen, wie Allantoin, Ammoniumbikarbonat und Harnstoff, denen eine antimikrobielle Wirkung zugeschrieben wird, sind auch für das schnelle Wachstum des Granulationsgewebes verantwortlich (Robinson 1940). Hämolymphe und Sekrete der Larven wiesen in vitro einen positiven Effekt auf das Wachstum von Fibroblastenkulturen auf (Prete 1997). Auch 20-Hydroxyecdyson, ein Insektenhormon auf Steroidbasis zeigte eine wachstumsfördernde Wirkung auf Zellkulturen. Schafe, deren Wunden von *Lucilia cuprina*, dem primären Erreger der Schafsmyiasis befallen sind, weisen eine massive lokale Ansammlung von weissen Blutkörperchen innerhalb von 48 Stunden auf. Die beobachtete zelluläre Infiltration als Folge der Myiasis deutet auf eine polyklonale Aktivierung von T-Zellen hin (Bowles et al. 1992).

Auch wenn die Ursachen für die Beschleunigung der Wundheilung noch nicht in allen Einzelheiten geklärt sind, bleibt die erstaunliche Beobachtung: unter dem Einfluss der Maden setzen zu einem unglaublich frühen Zeitpunkt drei Wundheilungsphasen fast schlagartig und nahezu gleichzeitig ein (Fleischmann & Grassberger 2002).

So bewirken die Fliegenmaden die Ausheilung und

das Remodelling der Wunde durch eine rasche Auffüllung des Wunddefekts mit Granulationsgewebe, während gleichzeitig eine strapazierfähige Epithelisierung der Wundoberfläche und eine rasante Wundverkleinerung durch Wundkontraktion einsetzen (Abb. 36-38).

3.2.4 „Biobag" – der moderne Madenverband

Die Annahme, dass eine mechanische Reizung der Wundoberfläche durch umherwandernde Larven der entscheidende Stimulus für die Wundheilung ist, wird durch die Behandlungsergebnisse mit den modernen Madenverbänden erheblich in Frage gestellt (GRASSBERGER & FLEISCHMANN 2002). Die Fliegenlarven sind dabei durch eine permeable Membran physikalisch von der Wundoberfläche getrennt, so dass ein mechanischer Reiz ausgeschlossen ist. Die geringe Wandstärke dieses porösen Materials gewährleistet eine gewisse Permeabilität. Wundsekret und verflüssigtes nekrotisches Gewebe gelangen ebenso wie Sauerstoff auf diese Weise in das Innere des Biobags und ermöglichen Überleben und Wachstum der Larven (Abb. 39). Gleichzeitig gelangen die larvalen Ausscheidungen über den Schwamm als Trägermaterial in die Wunde, wo sie die Infektion kontrollieren und die Wundheilung stimulieren. Die Vorteile des Biobags liegen in der Einfachheit der Anwendung und der erhöhten Akzeptanz (die Larven sind in diesem Fall nicht sichtbar). Die physische Irritation der Wundränder durch frei umherwandernde Larven fällt weg. Der mangelnde direkte mechanische Kontakt der Larven (Mundhaken) zum Wundgrund dürfte durch die granulationsfördernde Wirkung des PVA-Schwammes aufgehoben werden.



Abb. 36: Infizierter tiefer Dekubitus, bestehend seit einem Monat bei 38-jährigem paraplegischen Patienten.



Abb. 37: Zustand bei Entfernung des Verbandes, 3 Tage nach Therapiebeginn. Die „ausgewachsenen" Larven sind gut erkennbar.

3.3 Madentherapie in der Praxis

Die sterilen etwa 3 mm langen Fliegenlarven werden entweder mit Hilfe des Biobags oder einem Netz-Käfig-Verband (Abb. 40) ausbruchssicher auf das zu Behandelnde Areal begrenzt. Die Anzahl der verwendeten Maden hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Für eine verletzte Fingerspitze würden 5-6 Maden ausreichen, für eine tiefe Oberschenkelwunde benötigt man allerdings schon 500-600. Eine Dichte von 3-10 Larven pro cm^2 ist in der Regel, abhängig von der Beschaffenheit des Belages oder der Nekrose, ausreichend (GRASSBERGER & HEINRICH 1999).



Abb. 38: 3 Wochen nach Therapiebeginn ist die Wunde mit Granulationsgewebe aufgefüllt und steht kurz vor der Epithelisierung.

Normalerweise werden die Larven nach etwa 2-3 Tagen entfernt, sie können aber länger belassen werden, wenn es die Umstände erforderlich machen. Wird das



Abb. 39: Zu Demonstrationszwecken eröffneter Biobag nach 2-3 Tagen Anwendung.

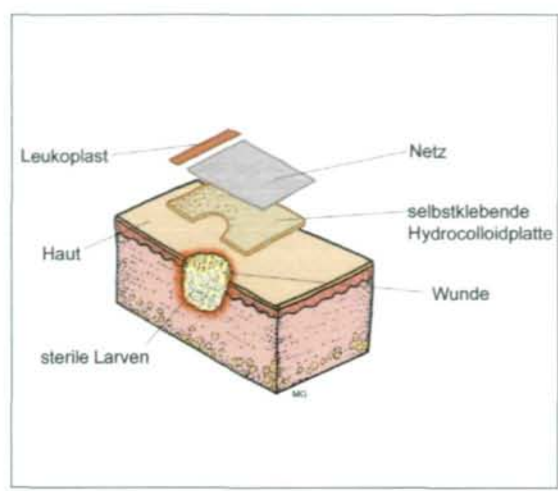


Abb. 40: Schema der „klassischen" Verbandskonstruktion.

Netz entfernt, fällt ein Großteil der Larven von selbst aus der Wunde heraus. Eventuell verbleibende Larven können mit einer sterilen Pinzette oder einem Strahl steriler Salzlösung problemlos entfernt werden. Die auf diese Weise entfernten Maden können zu Untersuchungszwecken asserviert werden, oder in versiegelten Behältnissen zusammen mit dem Verbandmaterial der Vernichtung durch Verbrennung zugeführt werden.

In vielen Fällen ist eine einmalige Applikation ausreichend, um ein befriedigendes Debridement zu erreichen. Bei größeren und tieferen Wunden mit verhärteter Nekrose und schlechten trophischen Verhältnissen kann eine mehrmalige Applikation notwendig sein.

3.4. Indikationsspektrum

Es wäre illusorisch zu glauben, dass jede Wunde mit Fliegenlarven zur Abheilung gebracht werden kann. Dennoch stellen Fliegenlarven eine in vielen Fällen zielführende Alternative zu herkömmlichen, oft wirkungslosen Wundbehandlungsmethoden dar, sie müssen allerdings unbedingt in ein interdisziplinäres Behandlungskonzept eingebunden sein. Wegen des äußerst geringen Risikos einer Madenapplikation ist bei manchen Fällen therapierefraktärer Wunden auch der explorative Behandlungsansatz gerechtfertigt (ANGEL et al. 2000; GRASSBERGER 2001).

Gute Indikationen für die Larventherapie sind akute und chronische Wundinfektionen und insbesondere diabetische Wundheilungsstörungen, solange eine ausreichende Zirkulation gegeben ist. Im ambulanten und stationären Bereich wird eine Zunahme von Wundbehandlungen mit Fliegenlarven zu erwarten sein, da besonders bei häufigen Problemwunden wie den diabetischen Fußulzera die Effektivität dieser Methode bereits hinreichend dokumentiert wurde (MUMCUOGLU et al. 1998; RAYMAN et al. 1998).

Die eigenen Erfahrungen haben auch gezeigt, dass eine Anwendung in der Veterinärmedizin problemlos ist, sofern die ausbruchssichere Anbringung der Larven gewährleistet ist (GRASSBERGER 2001). Ob die Durchführbarkeit der Larventherapie im Rahmen der veterinär medizinischen Großtierpraxis gegeben ist, müssen zukünftige Studien klären.

Wenngleich es keine Hinweise auf signifikante Risken oder Nebenwirkungen in Verbindung mit der klinischen Anwendung von sterilen Larven der Art *Lucilia sericata* gibt, sollte immer bedacht werden, dass die Larven ein sehr effektives Therapeutikum darstellen und dass ihre Anwendung nur unter den üblichen hygienischen Kautelen von geschultem Personal zu geschehen hat.

Aus hygienischer Sicht kommt der sicheren Begrenzung der Fliegenmaden auf die Wundoberfläche große Bedeutung zu, was durch einen gut sitzenden Verband gewährleistet wird. Da der aufgeklebte Netzverband nach etwa drei Tagen Behandlungsdauer an Festigkeit verliert, sollte er nicht länger verbleiben. Allenfalls entkommene Fliegenlarven suchen eine trockene Umgebung auf um sich zu verpuppen, wobei die ausschlüpfenden Fliegen innerhalb des Krankenhauses zu Vektoren von Keimen und zu Myiasiserregern werden können (ASPÖCK 1999).

Als einfach zu handhabende Alternative bei gleichzeitig guter Wirksamkeit hat sich der Biobag herausgestellt (GRASSBERGER & FLEISCHMANN 2002). Der Mehraufwand

der durch die Beschickung des PVA-Hydroschwammbeutels mit den Larven entsteht, wird durch eine auch für ungeübtes Personal leicht durchführbare Applikation und Entfernung belohnt. Da vor allem chronische, infizierte Ulzera eine große finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellen, kann eine breite und frühzeitige Verwendung von Fliegenlarven dem Gesundheitssystem zu substanziellen Einsparungen verhelfen.

Trotz der zweifelsfrei nachgewiesenen Effektivität des biochirurgischen Debridements stehen die kostengünstigen Fliegenlarven nicht im Katalog der Leistungen heimischer Krankenkassen und teilen damit das Schicksa der Akupunktur und anderer nachweislich wirksamer Therapeutika.

Trotz aller Widersprüchlichkeiten deuten die Ergebnisse einiger Studien darauf hin, dass verschiedene Arten von Larven ein unterschiedliches antimikrobielles Spektrum aufweisen. Spezielle Arten von Schmeißfliegenlarven könnten für verschiedene Wunden besser geeignet sein. Weitere Studien müssen durchgeführt werden, um dieses noch weitgehend unbekannte Thema zu erschließen. Da offensichtlich ein gewisser Teil der antimikrobiellen Wirkung auf bakteriellen Antagonismus zurückzuführen ist, könnten pre-inokulierte Larven mit nichtpathogenen Stämmen von *Proteus mirabilis* zu einer besseren Wirksamkeit führen. Eine Stimulation des larvalen Immunsystems (Defensine) mit Lipopolysacchariden (LPS) oder lyophilisiertem Bakterienlysat einiger pathogener Wundkeime sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden (GRASSBERGER 2001). Eine zukünftige Anwendung von Madenextrakten oder von „biotechnisch hergestelltem Madensekret" hätte einige Vorteile gegenüber der Verwendung lebender Maden: Es stünde ein einheitliches und haltbares Produkt zur Verfügung. Eine In-vitro-Produktion könnte zu einer einfacheren und möglicherweise billigeren Herstellung und Applikation führen. Neue, bisher nicht mögliche Indikationen wie z.B. Ulzera der Hornhaut oder offene abdominelle Wunden könnten durch topisch applizierbare Präparate ins Behandlungsspektrum aufgenommen werden. Nicht zuletzt wäre eine bessere Akzeptanz bei Patienten und Personal zu erwarten.

Es wird immer deutlicher, dass es sich bei dem nun über viele Jahre beobachteten positiven Einfluss der Fliegenmaden auf akute und chronisch infizierte Wunden nicht um einen speziellen Wirkstoff handelt. Es dürfte vielmehr eine große Zahl an Faktoren eine Rolle spielen, die zum Teil synergistisch wirken. Bis zu einer etwaigen biotechnischen Herstellung der wirksamen Bestandteile des Madensekrets gilt es noch einige komplexe biochemische Wirkungen und Wechselwirkungen aufzuklären.

3.5 Fazit

In einer Zeit in der über die zunehmenden Resistenzen von Problemkeimen geklagt wird, könnten möglicherweise die Fliegenmaden entscheidende Hinweise zur Entwicklung neuer Antibiotika liefern. Das Konzept der Madentherapie erscheint vielen antiquiert und die Furcht vor einer invasiven Myiasis bzw. der Abscheu vor herumkriechenden lebenden Insektenlarven auf dem menschlichen Körper hielt bislang einen großen Teil des medizinischen Personals und der Patienten von einer Anwendung steril hergestellter Larven ab. Eine bessere breite Akzeptanz im Zeitalter der „evidence based medicine" kann nur dann erwartet werden, wenn die ersten Ergebnisse von größeren klinischen Studien vorliegen und die beobachteten Vorteile der Larven gegenüber herkömmlichen Methoden objektiviert werden. Ein weiteres Ziel muss es sein, sowohl Gesundheitspersonal als auch Bevölkerung über die Gefahrlosigkeit und die Vorteile einer solchen Behandlung aufzuklären. Die Tatsache, dass die Madentherapie überhaupt Akzeptanz in der westlichen Schulmedizin gefunden hat, ist allein Zeugnis für ihre Wirksamkeit. Die Verwendung von sterilen Larven der Spezies *Lucilia sericata* in der Wundbehandlung hat eine feste Basis in Literatur und Geschichte. Hat der Patient keinen Einwand, dann sollte es in Zukunft keine ethischen Barrieren für den medizinischen Einsatz von Fliegenlarven geben.

4 Zusammenfassung

Unter Myiasis versteht man den Befall von Menschen und Tieren durch Fliegenlarven, welche sich von totem oder lebendem Gewebe, von Körperflüssigkeiten oder von aufgenommener Nahrung des Wirtes ernähren. Die verschiedenen Myiasisformen sowie die biologischen Eigenschaften der verursachenden Fliegenarten werden, unter besonderer Berücksichtigung der fakultativ parasitischen Schmeißfliegen, vorgestellt. Die Larven der obligatorischen Myiasiserreger können sich ausschließlich auf lebenden Wirten entwickeln und ernähren sich häufig von gesundem Gewebe. Die Larven der fakultativ parasitischen Fliegenarten ernähren sich hauptsächlich von abgestorbenem Gewebe und wurden bereits vor über 100 Jahren zur Behandlung infizierter Wunden eingesetzt. Der medizinische Einsatz von sterilen Fliegenlarven hat aufgrund überzeugender Erfolge in den letzten Jahren weltweit wieder stark zugenommen. Die historische Entwicklung dieser Therapieform bis zur ihrem vorläufigen Ende mit der Entdeckung des Penicillins so-

wie ihre Wiederentdeckung in den letzten Jahren wird erörtert. Der gegenwärtige Wissensstand über die zu Grunde liegenden Mechanismen und die praktische Anwendung von Fliegenmaden in der Wundtherapie werden diskutiert und etwaige neue Forschungsziele formuliert.

Schlüsselworte: *Lucilla sericata*, Diptera Larven, Myiasis, Madentherapie, Wundheilung.

5 Appendix

Liste der in dieser Arbeit behandelten Arten

Auchmeromyia luteola (FABRICIUS, 1805)
Calliphora vicina ROBINEAU-DESVOIDY, 1830
Calliphora vomitoria (LINNAEUS, 1758)
Chrysomya albiceps (WIEDEMANN, 1819)
Chrysomya bezziana VILLENEUVE, 1914
Chrysomya megacephala (FABRICIUS, 1794)
Chrysomya rufifacies (MACQUART, 1843)
Cochliomyia hominivorax (COQUEREL, 1858)
Cochliomyia macellaria (FABRICIUS, 1775)
Cordylobia anthropophaga (BLANCHARD,1872)
Dermatobia hominis (LINNAEUS, 1781)
Fannia canicularis (LINNAEUS, 1761)
Hypoderma bovis (LINNAEUS, 1758)
Hypoderma lineatum (DE VILLERS, 1789)
Lucilia bufonivora MONIEZ, 1876
Lucilia cuprina (WIEDEMANN, 1830)
Lucilia sericata (MEIGEN, 1826)
Lucilia silvarum (MEIGEN, 1826)
Megaselia scalaris (LOEW, 1866)
Musca domestica LINNAEUS, 1758
Muscina stabulans (FALLÉN, 1816)
Oestrus ovis LINNAEUS, 1758
Phormia regina (MEIGEN, 1826)
Piophila casei (LINNAEUS, 1758)
Protophormia terraenovae (ROBINEAU-DESVOIDY, 1830)
Sarcophaga (= *Liopygia*) *argyrostoma* (ROBINEAU-DESVOIDY, 1830)
Sarcophaga (= *Liopygia*) *crassialpis* (MACQUART, 1839)
Stomoxys calcitrans (LINNAEUS, 1758)
Thyrsocnema incisilobata (PANDELLÉ, 1896)
Wohlfahrtia magnifica (SCHINER, 1862)
Wohlfahrtia vigil (WALKER, 1849)

6 Literatur

ANGEL K., GRASSBERGER M., HUEMER F. & W. STACKL (2000): Madentherapie bei FOURNIER'scher Gangrän – erste Erfahrungen mit einer neuen Therapie. — Aktuelle Urologie **31**: 440-443.

ASPÖCK H. (1970): Myiasis. — Österr. Ärzteztg. **14**: 1760.

ASPÖCK H. (1972a): Urethrale Myiasis durch *Muscina stabulans* (FALLÉN). — Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. A **221**: 352-356.

ASPÖCK H. (1972b): Rektale Myiasis durch *Fannia canicularis* (LINNÉ) und *Muscina stabulans* (FALLÉN). — Dtsch. med. Wschr. **97**: 1174-1175.

ASPÖCK H. (1999): Entwesung. — In: FLAMM H. & M. ROTTER (Hrsg.): Angewandte Hygiene in Krankenhaus und Arztpraxis. Verlag W. Maudrich, Wien: 142-162.

ASPÖCK H. & I. LEODOLTER (1970): Vaginale Myiasis durch *Sarcophaga argyrostoma* (ROB.-DESVOIDY). — Wien. klin. Wschr. **82**: 518-521.

ASPÖCK H., BURKERT S. & A. REICHMAN (1972): Urethrale Myiasis durch *Fannia canicularis* (L.). — Wien. klin. Wschr. **84**: 280-281.

BAER W.S. (1929): Viable antisepsis in chronic osteomyelitis. — Proc. Interstate Postgrad. Med. Assem. North Am. **5**: 365.

BAER W.S. (1931): The treatment of chronic osteomyelitis with the maggot (larva of the blowfly). — J. Bone Joint Surg. **13**: 438.

BARDACH H. & H. ASPÖCK (1981): Furunkuloide Myiasis durch *Cordylobia anthropophaga* – Fallbeobachtung bei einem Afrikaurlauber und Überblick der Literatur. — Z. Hautkr. **56**: 216-220.

BARUCH E., GODEL V., LAZAR M., GOLD D. & J. LENGEY (1982): Severe external ophthalmomyiasis due to larvae of *Wohlfahrtia* sp. — Isr. J. Med. Sci. **18**: 815-816.

BOWLES V.M., GREY S.T. & M.R. BRANDON (1992): Cellular immune response in the skin of sheep infected with larvae of *Lucilia cuprina*, the sheep blowfly. — Vet. Parasitol. **44**: 151-162.

CHERNIN E. (1986): Surgical maggots. — South Med. J. **79**: 1143-1145.

CHODOSH J., CLARRIDGE J.E. & A. MATOBA (1991): Nosocomial conjunctival ophthalmomyiasis with *Cochliomyia macellaria*. — Am. J. Ophthalmol. **11**: 520-521.

CRAIG G.K. (1988): U.S. Army Special Forces Medical Handbook. — Paladin Press, Boulder, CO: 510-512.

CROSSKEY RW. (1995): Introduction to the Diptera. — In: LANE R.P. & R.W. CROSSKEY (Eds.): Medical Insects and Arachnids. Chapman & Hall, London: 51-77.

CUTRUPI V., LOVISIA., BERNARDI A. & A. MEGGIO (1988): Miasi, considerazioni su di un caso. — Riv. Parasitol. **3**: 185-188.

DEGIUSTI D.L. & H. ZACKHEIM (1963): A first report of *Wohlfahrtia vigil* (WALKER) myiasis in man in Michigan. — J. Amer. Med. Assoc. **184**: 782-783.

DETTNER K. & PETERS W. (1999): Lehrbuch der Entomologie. — G. Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: 1-921.

EL KADERY A. & M.A. EL BEGERMY (1989): Aural myiasis caused by *Wohlfartia magnifica*. — J. Egypt Soc. Parasitol. **19**: 751-753.

ERDMAN G.R. & S.K. KHALIL (1986): Isolation and identification of two antibacterial agents produced by a strain of *Pro-*

teus mirabilis isolated from larvae of the screwworm (*Cochliomyia hominivorax*) (Diptera: Calliphoridae). — J. Med. Entomol. **23**(2): 208-211.

FINE A. & H. ALEXANDER (1934): Maggot therapy – Technique and clinical application. — J. Bone Joint Surg. **16**: 572-582.

FLEISCHMANN W. & M. GRASSBERGER (2002): Erfolgreiche Wundheilung durch Maden-Therapie. Biochirurgie: Die wieder entdeckte Behandlungsmethode bei diabetischem Fuß und anderen schlecht heilenden Wunden. — Trias Verlag, Stuttgart: 1-87.

FRASER A., RING R.A. & R.K. STEWART (1961): Intestinal proteinases in an insect, *Calliphora vomitoria* L. — Nature **192**: 999-1000.

FRENCH N.P., WALL R., CRIPPS P.J. & K.L. MORGAN (1992): Prevalence, regional distribution and control of blowfly strike in England and Wales. — Veterinary Record **131**: 337-342.

FRENCH N.P., WALL R. & K.L. MORGAN (1995): The seasonal pattern of sheep blowfly strike in England and Wales. — Med. Veterinary Entomol. **9**: 1-8.

GRAMMER J., ERB C., KAMIN G., WILD M., RIEDINGER C., KOSMIDIS P., PLEYER U. & H.J. THIEL (1995): Ophthalmomyiasis externa due to the sheep botfly *Oestrus ovis* (Diptera: Oestridae) in southwest Germany. — German J. Ophthalmol. **4**: 188-195.

GRANINGER M., GRASSBERGER M., GALEHR E., HUEMER F., GRUSCHINA E., MINAR E. & W. GRANINGER (2002): Biosurgical debridement facilitates healing of chronic skin ulcers. — Arch. Int. Med. (In Druck).

GRANTHAM-HILL C. (1933): Preliminary note on the treatment of infected wounds with the larva of *Wohlfahrtia nuba*. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **27**: 93-98.

GRASSBERGER M. (2000): Zukunft „Made" in Europe. Fliegenmaden in der Wundbehandlung. — Österr. Apotheker Zeitung **26**: 1268-1271.

GRASSBERGER M. (2001): Über die Bedeutung von Larven der synanthropen Schmeißfliegenspezies *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) in der Wundbehandlung. — Diplomarbeit an der Formal- und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Wien.

GRASSBERGER M. (2002a): Mechanismen der fachübergreifend anwendbaren Madentherapie. — Med Report, Blakkwell Wissenschaft **26**: 4.

GRASSBERGER M. (2002b): Ein historischer Rückblick auf den therapeutischen Einsatz von Fliegenlarven. — NTM – Intern. J. History Ethics Natural Sciences, Technol. Medicine **10**: 13-24.

GRASSBERGER M. & W. FLEISCHMANN (2002): The BioBag – a new device for the application of medicinal maggots. — Dermatology **204**(4): 306.

GRASSBERGER M. & M. HEINRICH (1999): Die maggot therapy. — Österr. Apotheker Zeitung **16**: 733-736.

GRASSBERGER M. & C. REITER (2001): Effect of temperature on *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) development with special reference to the isomegalen- and isomorphen-diagram. — Forensic Sci Int. **120**: 32-36.

GREENBERG B. (1954): A method for the sterile culture of housefly larvae, *Musca domestica* L. — Can. Entomol. **86**: 527-528.

GREENBERG B. (1968): Micro-potentiometric pH determinations of muscoid maggot digestive tracts. — Ann. Entomol. Soc. Amer. **61**: 365-368.

GREENBERG B. (1973): Flies and Diseases. Volume II. Biology and Disease Transmission. — Princeton Univ. Press, Princeton, New Jersey: 1-447.

GREENBERG B. & D. PARETSKY (1955): Proteolytic enzymes in the house fly, *Musca domestica* (L.) — Ann. Entomol. Soc. Amer. **48**: 46-50.

GROH M.J.M., JUNEMAN A. & R. ZILCH (1998): Ophtalmomyiasis externa durch *Oestrus ovis* in Franken. — Klein. Monatsbl. Augenheilkd. **213**: 60-62.

GUERRINI V.H. (1997): Excretion of ammonia by *Lucilia cuprina* larvae suppresses immunity in sheep. — Vet. Immunol. Immunpathol. **56**(3-4): 311-317.

HALL M.J. & K.G. SMITH (1995): Diptera causing myiasis in man. — In: LANE R.P. & R.W. CROSSKEY (Eds.): Medical Insects and Arachnids. Chapman & Hall, London: 429-469.

HALL M.J.R. (1995): Trapping the flies that cause myiasis: their responses to host stimuli. — Ann. Trop. Med. Parasit. **89**: 333-357.

HORN K.L., COBB A.H. & G.A. GATES (1976): Maggot therapy for subacute mastoiditis. — Arch. Otolaryngol. **102**(6): 377-379.

HUISMANS H. (1981): Arthropoden, Dipterenlarven. — In: Tierische Parasiten des menschlichen Auges. Bücherei des Augenarztes, Enkeverlag **80**: 208-217.

KENNEY M. (1945): Experimental intestinal myiasis in man. — Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **60**: 235-237.

LAMBREMONT E.N., FISK F.W. & S. ASHRAFI (1959): Pepsin-like enzyme in larvae of stable flies. — Science **129**: 1484-1485.

LECLERCQ M. (1990): Utilisation de larves de Dipteres – Maggot Therapy – en médicine: historique et actualité. — Bull. Ann. Soc. R. Belge Entomol. **126**: 41-50.

LEHANE M.J., WU D. & S.M. LEHANE (1997): Midgut-specific immune molecules are produced by the blood-sucking insect *Stomoxys calcitrans*. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA **94**: 11502-11507.

LIEBISCH A., FROEHNER H. & D. ELGER (1983): Myiasis in sheep caused by *L. sericata* – an approaching problem. — Tierärztliche Umschau **38**: 747.

LIVINGSTON S.K. & L.H. PRINCE (1932): The treatment of chronic osteomyelitis with special reference to the use of maggot active principle. — J. Amer. Med. Assoc. **98**: 1143-1149.

LOEWEN U. (1976): Die Ophthalmomyiasis. — Klein. Monatsbl. Augenheilkd. **169**: 119.

LUKIN L.G. (1989): Human cutaneous myiasis in Brisbane: a prospective study. — Medical J. Australia **150**: 237-240.

MASHKEI I.A. (1990): *Lucilia myiasis* among sheep in the wooded and steppe zones of the Ukraine. — Veterinariya Kiev **65**: 48-51.

MCCLELLAN N.W. (1932): The maggot treatment of osteomyelitis. — Can. Med. Assoc. J. **27**: 256-260.

MEINHARDT W. & R.H. DISNEY (1989): Urogenital myiasis caused by scuttle fly larvae (Diptera: Phoridae). — Br. J. Urol.

64(5): 547-548.

MILLER D. (1939): Sheep maggot-fly problem. New Zealand survey 1937-1938. — New Zealand J. Sci. Technol. **21**: 240-244.

MUMCUOGLU K.Y., INGBER A., GILEAD L., STESSMAN J., FRIEDMAN R., SCHULMAN H., BICHUCHER H., IOFFE- USPENSKY I., MILLER J., GALUN R. & I. RAZ (1998): Maggot therapy for the treatment of diabetic foot ulcers. — Diabetes care **21**(11): 2030-2031.

MUMCUOGLU K.Y., MILLER J., IOFFE-USPENSKY I. & V. BARAK (2000): The potential of maggots to secrete cytokines in vitro. — Vortrag im Rahmen der „5th International Conference on Biotherapy", Würzburg 29.6.-1.7.2000.

MUMCUOGLU K.Y., MILLER J., MUMCUOGLU M., FRIGER M. & M. TARSHIS (2001): Destruction of bacteria in the digestive tract of the maggot of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae). — J. Med. Entomol. 2001 **38**: 161-166.

OLDROYD H. & K.G.V. SMITH (1973): Eggs and larvae of flies. — In: SMITH K.G.V. (Ed.): Insects and other Arthropods of Medical Importance. British Museum (Natural History), London.

POSPISIL L. & D. POVOLNY (1980): Ein einwandfreier Nachweis der urogenitalen Myiasis in Mitteleuropa, verursacht von der Fleischfliege *Thyrsocnema incisilobata* (PANDELLE, 1896) (Diptera, Sarcophagidae). — Zentralbl. Bakteriol. A **247**(3): 418-423.

POVOLNY D. & Y. VERVES (1997): The flesh-flies of Central Europe (Insecta, Diptera, Sarcophagidae). — Spixiana Suppl. **24**: 217-218.

PRETE P.E. (1997): Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy. — Life Sci. **60**(8): 505-510.

RAYMAN A., STANSFIELD G., WOOLARD T., MACKIE A. & G. RAYMAN (1998): Use of larvae in the treatment of the diabetic necrotic foot. — Diabetic Foot **1**: 7-13.

REAMES M.K., CHRISTENSEN C. & E.A. LUCE (1988): The use of maggots in wound debridement. — Ann. Plast. Surg. **21**(4): 388-391.

ROBINSON W. (1933): The use of blowfly larvae in the treatment of infected wounds. — Ann. Entomol. Soc. Am. **26**: 270-276.

ROBINSON W. (1940): Ammonium bicarbonate secreted by surgical maggots stimulates healing in purulent wounds. — Am. J. Surg. **47**: 111-115.

SHERMAN R.A. (2000): Wound myiasis in urban and suburban United States. — Arch. Intern. Med. **160**: 2004-2014.

SHERMAN R.A., HALL M.J.R. & S. THOMAS (2000): Medicinal maggots: An ancient remedy for some contemporary Afflictions. — Annu. Rev. Entomol. **45**: 55-81.

SHERMAN R.A., WYLE F.A., VULPE M., WISHNOW R. & J. ITURINO (1991): Maggot therapy for treating pressure sores in spinal cord patients. — J. Am. Paraplegia Soc. **14**: 200.

SMITH K.G.V. (1986): A Manual of Forensic Entomology. — London, Ithaca, British Museum of Natural History, Cornell Univ. Press: 1-205.

SPRADBERY J.P. (1994): Screw-worm fly: a tale of two species. — Agric. Zool. Rev. **6**: 1-62.

STEVENS J. & R. WALL (1997): The evolution of ectoparasitism in the genus *Lucilia* (Diptera: Calliphoridae). — Int. J. Parasitology **27**(1): 51-59.

STEWART M.A. (1934): The role of *Lucilia sericata* MEIG. larvae in osteomyelitis wounds. — Ann. Trop. Med. Parasit. **28**: 445.

TEICH S. & R.A.M. MYERS (1986): Maggot therapy for severe skin infections. — Southern Medical J. **79**: 1153-1155.

THOMAS S., JONES M., SHUTLER S. & S. JONES (1996): Using larvae in modern wound management. — J. Wound Care **5**: 60-69.

THOMAS S., ANDREWS A.M., HAY N.P. & S. BOURGOISE (1999): The anti-microbial activity of maggot secretions: results of a preliminary study. — J. Tissue Viability **9**(4): 127-132.

VISTNES L.M., LEE R. & G.A. KSANDER (1981): Proteolytic activity of blowfly larvae secretions in experimental burns. — Surgery **90**: 835-841.

WALL R., FRENCH N. & K. MORGAN (1992): Blowfly species composition in sheep myiasis in Britain. — Medical Veterinary Entomol. **6**: 177-178.

WEIL J.C., SIMON R.J. & W.R. SWEADNER (1933): A biological, bacteriological and clinical study of larval or maggot therapy in the treatment of acute and chronic pyogenic infections. — Am. J. Surg. **19**: 36-48.

WILLIAMS R.E., HALL R.D., BROCE A.B. & P.J. SCHOLL (1985): Livestock Entomology. — John Wiley, New York: 1-335.

WOLFELSCHNEIDER P. & P. WIEDEMANN (1996): Ophthalmomyiasis externa durch *Oestrus ovis* (Schafs- und Ziegenbremse). — Klein. Monatsbl. Augenheilkd. **209**: 256-258.

WOLFF H. & C. HANSSON (1999): Larval therapy for a leg ulcer with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. — Acta Derm. Venereol. **79**: 320-335.

ZELTSER R. & J. LUSTMANN (1988): Oral myiasis. — Int. J. Oral Maxillofacial. Surg. **17**: 288-289.

ZUMPT F. (1965): Myiasis in Man and Animals in the Old World: a Textbook for Physicians, Veterinarians and Zoologists. — Butterworths, London: 1-267.

Anschrift des Verfassers:

Dr. med. univ. Mag. rer. nat. Martin GRASSBERGER
Medizinische und Forensische Entomologie
Institut für Gerichtliche Medizin
Universität Wien
Sensengasse 2
A-1090 Wien
Austria
E-mail: martin grassberger@univie.ac.at